CATECHOLAMINE UND DEREN METABOLITEN IM URIN VON RINDERN BEI NORMALEN UND GESTÖRTEN GEBURTEN

Robert Fitz

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

CATECHOLAMINE UND DEREN METABOLITEN IM URIN VON RINDERN BEI NORMALEN UND GESTÖRTEN GEBURTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Robert Fitz
aus
Täfertingen

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. J. von Sandersleben
1. Referent:	Prof. Dr. M. Rüsse
2. Referent:	Prof. Dr. U. Lösch
1. Korreferent:	Prof. Dr. G. Dirksen
2. Korreferent:	Prof. Dr. A. Petter
3. Korreferent:	Prof. Dr. G. Terplan

Tag der Promotion: 27. Februar 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner Mutter

und

meinen Pflegeeltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	4
2.	Literatur	6
2.2.	Anatomische Grundlagen	6
2.2.	Vorkommen und Lokalisation von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im Organismus	16
2.3.	Biosynthese	23
2.4.	Speicherung und Freisetzung	26
2.5.	Inaktivierung und Metabolismus	28
2.6.	Adrenozeptorentheorie und Wirkung der Catecholamine	33
2.7.	Wirkungsmechanismus	39
2.8.	Wirkung der Catecholamine am Myometrium	41
2.9.	Einfluß von psychischen Faktoren	58
2.10.	Streß, Adrenalin-Einfluß auf das reproduktive Geschehen	63
3.	Material und Methodik	71
3.1.	Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin	75

		Seite
3.2.	Bestimmung der Metanephrine	94
3.3.	Bestimmung der Vanillinmandelsäure	102
4.	Ergebnisse	110
5.	Auswertung	117
6.	Diskussion	132
7.	Zusammenfassung	138
8.	Summary	139
9.	Literaturverzeichnis	140

Verwendete Abkürzungen

Ggl.	=	Ganglion
N.	=	Nervus
Nuc.	=	Nucleus
NNM	=	Nebennierenmark
Dopa	=	Dihydroxyphenylalanin
Dopamin	=	3,4 Dihydroxyphenyläthylamin
MAO	=	Monoaminooxidase
COMT	=	Catechol - O - Methyl - Transferase
AMP	=	Adenosinmonophosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
ACTH	=	Adrenocorticotropin
A	=	Adrenalin
NA	=	Noradrenalin
Meta.	=	Metanephrin
VAM	=	Vanillinmandelsäure

1. Einleitung

Zu den charakteristischen Eigenschaften des lebenden Säugetierorganismus zählen zweifellos die Reizbarkeit sowie die Reaktionsfähigkeit auf ebensolche inneren bzw. äußeren Reize.

Für die geordnete Funktion und den normalen Ablauf der Lebensvorgänge steht dem Organismus ein kompliziertes Steuerungssystem zur Verfügung.

Es setzt sich zusammen aus (SEIFERLE, 1975):

1. dem Nervensystem
2. den endokrinen Drüsen
3. den Sinnesorganen

Das Nervensystem unterteilt man dabei nach seinen beiden wichtigsten Wirkungsbereichen, der Innenwelt des Körpers einerseits und dessen Aussen- oder Umwelt andererseits, in ein

a) idiotropes Nervensystem und ein
b) oikotropes Nervensystem

Die Aufgabe des oikotropen Nervensystems besteht vornehmlich darin, den Organismus mit der Umwelt in Beziehung zu bringen und das arttypische Verhalten zu regeln, d.h. die verschiedenen Umweltreize zu beantworten. Das idiotrope Nervensystem dagegen koordiniert und regelt all

jene Vorgänge, die der Erhaltung des Lebens dienen, wie z.B. Verdauung, Stoffwechselprozesse, Herztätigkeit oder Fortpflanzung.

Das idiotrope Nervensystem, auch vegetatives Nervensystem genannt, steht dabei in einer engen Wechselbeziehung mit dem oikotropen Nervensystem, so daß dadurch die rein vegetativen Vorgänge wie z.B. Herzaktion durchaus von der jeweils herrschenden Umweltsituation mitbestimmt werden.

Das idiotrope Nervensystem wird weiterhin in ein

a) intramurales Nervensystem
b) parasympathisches Nervensystem
c) sympathisches Nervensystem

unterteilt (SEIFERLE, 1975).

In der Reizübertragung und den resultierenden Reaktionen des sympathischen Nervensystems nehmen die Catecholamine eine zentrale Stellung ein, deren Umfang bei der Geburt des Rindes Gegenstand der weiteren Betrachtungen sein soll.

2. Literatur

Der Ursprung der sympathischen Fasern ist im Tractus intermediolateralis des Brust- und Lendenmarkes angelegt.

Beim Wiederkäuer beschränken sich die Wurzelzellen des Nucleus intermediolateralis, die den Sympathicus bilden, auf das 2. Thorakal- bis 4. Lumbalsegment des Rückenmarkes (SEIFERLE, 1975; ELLENBERGER, BAUM, 1974). Die Neuriten dieser Wurzelzellen, es handelt sich um efferente markhaltige Fasern, verlassen das Rückenmark mit der Ventralwurzel der betreffenden Spinalnerven und isolieren sich am Truncus nervi spinalis zu selbständigen Faserbündeln, die dann als Rami communicantes albi zur Ganglienkette des Grenzstranges, Truncus sympathicus, ziehen. Die präganglionären sympathischen Fasern der Rami communicantes albi enden in den betreffenden Ganglien des Grenzstranges, Ggll. vertebralia. Die in die Peripherie gehenden Fortsätze der Grenzstrangganglien stellen die postganglionären Fasern dar. Andere Nervenfasern durchlaufen ohne unterbrochen zu werden die Ggll. vertebralia und ziehen mit den aus dem Grenzstrang entspringenden sympathischen Nerven in die Peripherie. Sie werden dann erst in einem peripher vom Grenzstrang gelegenen Ganglion, Gg l. praevertebrale

umgeschaltet, so daß in solchen Fällen die präganglionären Fasern bis zum Ggl. prävertebrale reichen und das postganglionäre Neuron erst dort beginnt. Es besteht somit jede vom Zentralnervensystem bis zum Erfolgsorgan reichende sympathische Nervenleitung aus (mindestens) 2 Neuronen (s. Abb. 1; modifiziert nach SEIFERLE, 1975).

Die aus den Grenzstrangganglien entspringenden peripheren, marklosen, sympathischen Nervenfasern, die zu den Spinalnerven zurückkehren und mit ihnen zur Körperwand und zu den Gliedmaßen ziehen, werden R a m i c o m m u n i c a n t e s g r i s e i genannt.

Der R a m u s m e n i n g i c u s zieht rückläufig in den Wirbelkanal hinein, verbreitet sich in den Rückenmarkshäuten und versorgt die im Wirbelkanal liegenden Blutgefäße. Andere periphere sympathische Fasern schließen sich den Blutgefäßen an und ziehen in perivaskulären Geflechten zu den Organen und Eingeweiden (vergl. Abb. 1).

Die afferenten Nervenfasern (viscerosensible) gelangen nach SEIFERLE (1975) und ELLENBERGER und BAUM (1974) größtenteils über die Dorsalwurzel, zu einem kleinen Teil aber auch über die Ventralwurzel ins Rückenmark. Der Zellkörper dieser afferenten Neurone liegt bei den Säugetieren außerhalb des Z N S in den Spinalganlien.

Der Grenzstrang (Truncus sympathicus) liegt als paariger Nervenstrang im Brust-, Lenden-, Kreuz- und Schwanzbereich ventrolateral den Wirbelkörpern an und reicht im Halsbereich, wo er den Wirbelkörpern nicht mehr unmittelbar anliegt, bis zur Schädelbasis (SEIFERLE, 1975; ELLENBERGER, BAUM, 1974).

Er besteht, wie bereits angeführt, aus einer Kette symmetrisch und im allgemeinen segmental angeordneter, kleiner Ganglienknoten, den G g l l. t r u n c i s y m p a t h i c i s. v e r t e b r a l i a. Sie sind unter sich in der Längsrichtung durch die R a m i i n t e r g a n g l i o n a r e s und zum Teil auch quer durch R a m i t r a n s v e r s i verbunden.

Der Kopf- und Halsteil besteht beim Wiederkäuer aus 3 größeren Ganglienknoten:

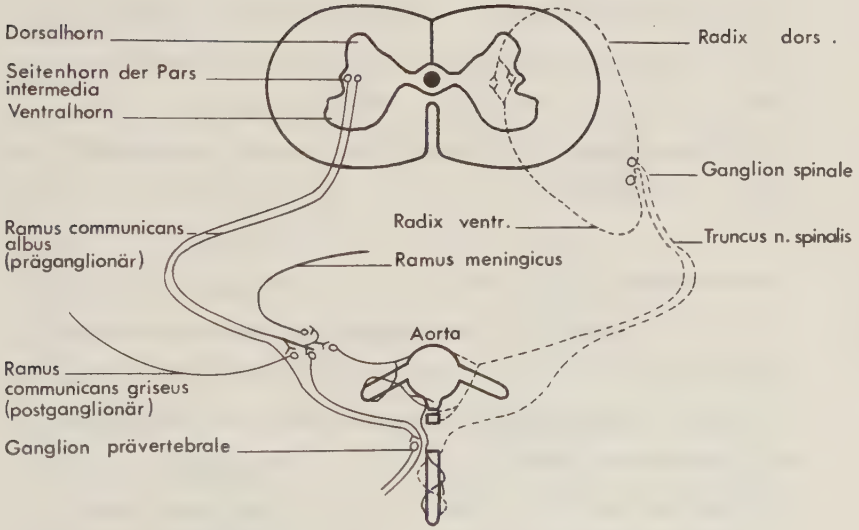
dem G g l. c e r v i c a l e c r a n i a l e
dem G g l. c e r v i c a l e m e d i u m
und dem G g l. c e r v i c a l e c a u d a l e

Die Versorgungsgebiete sind schematisch aus Abb. 2 zu entnehmen (modifiziert nach SEIFERLE, 1975).

Beim Rind liegt keine eigentliche Verschmelzung des Ggl. cervicale caud. mit dem Ggl. thoracicum I vor; trotzdem wird auch hier das entsprechende Gebilde als G g l. c e r v i c o t h o r a c i c u m s. s t e l l a t u m bezeichnet.

Abb. 1

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER AFFERENTEN UND EFFERENTEN, SYMPATHISCHEN WURZELSYSTEME DES RÜCKENMARKS (MODIFIZIERT NACH SEIFERLE, 1975)



efferente Bahnen

afferente Bahnen

Der Brustteil des Sympathicus besteht aus den einzelnen Ggll. thoracica. Am 6., 7. oder 8. Brustknoten zweigt der N. splanchnicus major ab und aus den letzten Brustganglien und beim Rind auch aus den ersten beiden Lendenganglien entspringt der N. splanchnicus minor. Die Nn. splanchnici bestehen aus markhaltigen, präganglionären Fasern, welche die Vetebralganglien des Grenzstranges ohne Unterbrechung durchziehen und erst in den großen prävertebralen oder in den intramuralen Ganglien umgeschaltet werden. Die Versorgungsgebiete sind übersichtsmäßig in Abb. 2 dargestellt (in Anlehnung an SEIFERLE, 1975).

Der Bauchteil des Sympathicus setzt sich aus 5 - 11 Ggll. lumbalia zusammen. Sie entsenden u.a. Fasern, die den Plexus aorticus abdominalis, das Aortengeflecht, bilden; ferner gewinnen einige von ihnen als Nn. splanchnici lumbales direkt oder über das Aortengeflecht an den Plexus coeliacus, den Plexus mesentericus cran. sowie an den Plexus mesentericus caud. Anschluß. Der Plexus coeliacus mit den Ggll. cooeliaci und der Plexus mesentericus cran. mit dem Ggl. mesentericum cran. sind untereinander zum größten einheitlichen vegetativen Gangliengeflecht des Bauchraumes vereinigt und wurden von den früheren Anatomen als Sonnengeflecht, Plexus solaris, bezeichnet und gleichzeitig

mit dem "Sitz der Seele" bedacht (SEIFERLE, 1975).

Der Beckenteil des Grenzstranges besteht beim Rind immer aus 5-paarigen G g l l. s a c r a l i a. Nn. splanchnici sacrales, welche die direkte Verbindung zum Beckengeflecht herstellen, scheinen dem Rind zu fehlen. Lediglich der N. h y p o g a s t r i c u s stellt über das Ggl. mesentericum caud. die Verbindung zum Beckengeflecht, P l e x u s p e l v i n u s her (vergl. Abb. 2).

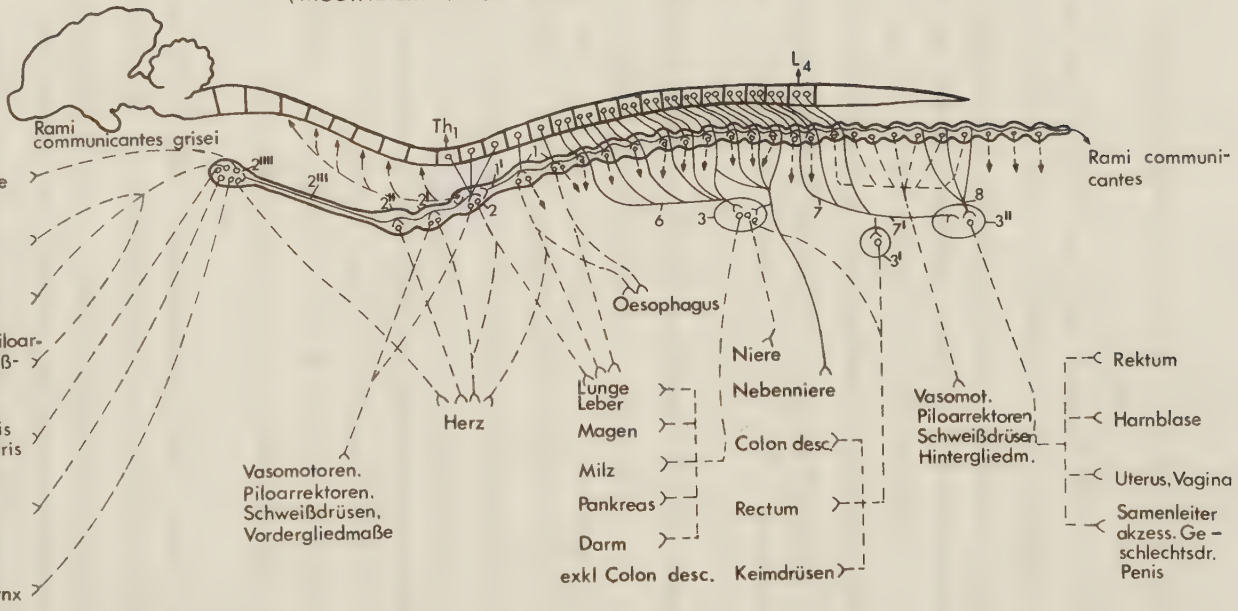
Der Schwanzteil des Sympathicus variiert beim Rind individuell stark und endet in einem kleinen G g l. i m p a r. Besonders erwähnt werden sollte noch die Innervation der Fortpflanzungsorgane. Vom Plexus mesentericus caud. werden Nervengeflechte abgegeben, die der A. ovarica folgen und als P l e x u s o v a r i c u s Eierstock, Eileiter und kraniales Uterushornende innervieren. Vom Plexus pelvinus ausgehend erhalten über den P l e x u s u t e r o v a g i n a l i s Uterus, Scheide, Scheidenvorhof sowie Klitoris ihre Innervation.

Dabei zeigt sich, daß die sympathische Innervation des Uterus von der anderer Organsysteme abweicht. Die Myometriumzellen werden nämlich von sog. kurzen, postganglionären Neuronen versorgt (SJÖBERG, 1967), während die Synapsen der die Uterusgefäße innervierenden Nerven weiter zentral im Grenzstrang oder im Plexus mesentericus

Abb. 2

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER EFFERENTEN SYMPATHISCHEN BAHNEN

(MODIFIZIERT NACH SEIFERLE , 1975)



ausgezogen: präganglionäre Neurone / gestrichelt: postganglionäre Neurone

1·Vertebralganglien ; 1^{I} · Rami interganglionares ; 2 · Ggl. thoracicum I ; 2^{I} · Ggl. cervicale caud. ; 2^{II} · Ggl. cervicale medium ; 2^{III} · Halssympathicus ; 2^{IIII} · Ggl. cervicale cran. ; $1-2^{IIII}$ · Truncus sympathicus , Grenzstrang , Ggl. coeliacum und Ggl. mesentericum cran. ; 3^{I} · Ggl. mesentericum caud. ; 3^{II} · Ggll. pelvina ; $3-3^{II}$ · Prävertebralganglien ; 6 · N. splanchnicus minor ; 7 · Nn. splanchnici lumbales ; 7^{I} · N. hypogastricus ; 8 · Nn. splanchnici sacrales ;

cranialis gelegen sind. Die postganglionären Neuronen folgen als Nervi hypogastrici über den Plexus pelvinus den an den Uterus ziehenden Arterien (RÜSSE und MARSHALL, 1970).

Nach diesem anatomischen Überblick über das sympathische Nervensystem sollte nicht vergessen werden, daß das ergotrope* (sympathische) System nur einen Teil des funktionellen Systems des vegetativen, idiotropen Nervensystems darstellt. Um koordinierte Leistungen (SEIFERLE, 1975) im Dienste des Gesamtorganismus erwarten zu können, sind, wie bereits erwähnt, nicht nur das trophotrope* (parasympathische) System, sondern auch die endokrinen Drüsen in einem fein abgestimmten Zusammenspiel tätig.

Alle endokrinen oder innersekretorischen Drüsen sind aufs engste mit dem vegetativen Nervensystem verbunden. So auch das N e b e n n i e r e n m a r k und die s y m p a t h i s c h e n P a r a g a n g l i e n, die als Produktionsstätten der Catecholamine von großer Bedeutung sind.

Es lassen sich zwischen dem sympathischen Nervensystem und diesen beiden endokrinen Systemen anatomische, histologische und embryonale Beziehungen herleiten.

* ergotrop - im Sinne von Steigerung der körperlichen Leistung, Erhöhung der Energieentfaltung, Fluchtbereitschaft.

* trophotrop - im Sinne von Restitution, Regeneration und Erholung der Körperkräfte

Sowohl das Nebennierenmark, als auch die sympathischen Paraganglien, sowie der Grenzstrang haben nach ZIETSCHMANN-KRÖLLING (1955) und MICHEL (1972) ihren Ursprungsort in der Neuralleiste. Die ektodermale Sympathicusanlage zeichnet also für alle 3 Systeme verantwortlich. Die histologische Verwandtschaft (KRÖLLING, GRAU, 1960; GRAU und WALTER, 1967) zwischen dem Nebennierenmark und den sympathischen Paraganglien ist ebenfalls sehr eng. Bei beiden finden sich sog. c h r o m a f f i n e Z e l l e n, die sich mit Chromsalzen spezifisch braun anfärben lassen. Daneben sind ganglienzellenhaltige sympathische Nervengeflechte eingestreut. So ist auch zu verstehen, warum das Nebennierenmark auch als sympathisches Paraganglion, P a r a g a n g l i o n s u p r a r e n a l e bezeichnet wird.

Die Verteilung der chromaffinen Zellen bei Säugetieren, u.a. auch des Rindes, wurde von COUPLAND (1965) einer Nachprüfung unterzogen. Dabei wurde postnatal die größte Ansammlung der chromaffinen Zellen im Nebennierenmark gefunden. Einzelne Zellen oder kleine Gruppen sind in den verschiedenen sympathischen Geflechten sowie Nervenfasern angeordnet. Diese sympathischen Paraganglien (SEIFERLE, 1975; ELLENBERGER und BAUM, 1974) finden sich also als einzelne, chromaffine Zellgruppen in Ganglien und Nervensträngen des Brust- und Halsteiles, vorab aber auch des Bauch- und Beckenteiles des Sympathicus eingestreut, können aber auch an der Oberfläche der

großen Bauchgefäße, der Nebennieren, im Nierenhilus und im Lig.latum uteri gefunden werden. Die Paraganglien unterscheiden sich von den sympathischen Ganglien durch das Überwiegen der chromaffinen über die Ganglienzellen. Größere sympathische Paraganglien sind das paarige Zuckerkandl'sche Organ, Paraganglion aortae abdominalis, an der Abgangsstelle der A. mesenterica caud., ferner das Paraganglion intercaroticum, cranial der Karotisteilung. Das charakteristische Merkmal (COUPLAND, 1971) einer chromaffinen Zelle bei allen Spezies ist die Anwesenheit von membranumgebenen Vesikeln, die die vorhandenen Catecholamine speichern. Dabei kann unter normalen Bedingungen von einer erwachsenen chromaffinen Zelle entweder nur Adrenalin oder nur Noradrenalin gespeichert werden. Die chromaffinen Speichergranula unterscheiden sich speziesabhängig in ihrer Größe, je nachdem ob sie Adrenalin oder Noradrenalin beinhalten (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972). Als anatomische und funktionelle Verbindung des sympathischen Nervensystems mit dem Nebennierenmark und seinen chromaffinen Zellen sei noch auf dessen sympathische Innervation hingewiesen. Es handelt sich um präganglionäre sympathische Fasern (COUPLAND, 1965; BLASCHKO und MUSCHOLL, 1972), dessen cholinerge Natur (Acetylcholin ist Überträgerstoff) von LEWIS und SHUTE (1969) wieder neu unter Beweis gestellt wurde. Durch die nervösen Impulse des Sympathicus (SEIFERLE, 1975) über das Ggl. coeliacum, dem Ggl. mesentericum cran. und

den Nn. splanchnici wird über den Plexus renalis und suprarenalis die Catecholaminsynthese und Catecholaminsekretion gesteuert.

Auch die freien Paraganglien (BARGMANN, 1977) stehen in innigster Verbindung mit dem Sympathicus. Es finden sich zahlreiche Nervenfasernetze zwischen den chromaffinen Zellen.

Etwa 18 Monate nach der Geburt beginnt beim Menschen die Rückbildung der freien Paraganglien; sie findet ihren Abschluß um die Pubertätszeit. Das Mark der Nebenniere wird davon nicht betroffen. Ob die atrophisch gewordenen Zellen wieder zu chromaffinen Zellen werden können, steht dahin. Auch beim Tier scheinen die chromaffinen Paraganglien nach Eintritt der Geschlechtsreife mehr oder weniger zurückgebildet zu werden, so daß sie nur noch zu einem geringen Teil hormonale Funktion übernehmen (SEIFERLE, 1975).

2.2. Vorkommen und Lokalisation von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im Organismus

Das Vorkommen der Catecholamine in den einzelnen Organen und Geweben des Organismus ist eng mit dem Ort der Biosynthese verknüpft. Der Noradrenalingehalt (FORTH, 1977) sympathisch innervierter Organe ist nahezu alleinig auf den Noradrenalingehalt des noradrenergen Terminalretikulums zurückzuführen. Die postganglionären - sympathischen,

noradrenergen Nervenfasern durchsetzen alle noradrenerg innervierten Organe mit einem T e r m i n a l r e t i k u l u m. Das Terminalretikulum weist "Auftreibungen" auf, sog. V a r i k o s i t ä t e n, in denen die Noradrenalin-speichernden Vesikel enthalten sind (ACHESON, 1966; BLASCHKO und MUSCHOLL, 1972; FORTH, 1977; KUSCHINSKY und LULLMANN, 1978). An diesem Ort der Synthese, Speicherung und Freisetzung von Noradrenalin ist durch den synaptischen Spalt eine Verbindung mit der Effektorzelle gegeben. (Zur Veranschaulichung dient Abb. 3, eine an FORTH (1977) angelehnte Darstellung des Sympathoadrenalen Systems). Durch den Impuls der postganglionären sympathischen Faser wird Noradrenalin als postganglionärer sympathischer Neurotransmitter freigesetzt. Nicht nur die peripheren Organe und Gewebe, sondern auch das Zentralnervensystem werden von noradrenergen Neuronen durchsetzt. Beim ZNS werden allerdings zusätzlich dopaminerge Neuronen, d.h. Neuronen, deren Überträgersubstanz Dopamin ist, unterschieden. Die Anwesenheit von Adrenalin und Noradrenalin im ZNS des Säugetieres wurde von EULER (1946) und HOLTZ (1950) entdeckt, während MONTAGU (1956 und 1957) erstmals Dopamin dort vermutete. Die Verteilung dieser Catecholamine in den einzelnen Abschnitten des Gehirns kann zusammengefaßt aus BLASCHKO und MUSCHOLL (1972) entnommen werden. Eine gekürzte Übersicht gibt Tabelle 1.

Neben den noradrenergen und dopaminergen Neuronen finden sich noch weitere Produktions- und Speicherungssysteme der Catecholamine. Es handelt sich dabei um die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und anderen peripheren chromaffinen Zellen der sympathischen Paraganglien. Die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, die im NNM etwa in einem Verhältnis von 4 : 1 (s. auch Tabelle 3) gespeichert werden (FORTH, 1977) geschieht durch Acetylcholin, da es sich um ein präganglionäres Neuron handelt. Die Abgabe erfolgt direkt in die Blutbahn, so daß die Rezeptoren der Organe und Gewebe auf humoralem Wege ihre Impulse erhalten (vergl. Abb. 3).

Auf die Verteilung der Catecholamine in den einzelnen Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten (BLASCHKO und MUSCHOLL, 1972) wird in den nachfolgenden Tabellen eingegangen. Es handelt sich um auszugsweise Darstellungen.

Abb. 3

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES SYMPATHOADRENALEN SYSTEMS (MODIFIZIERT NACH FORTH , 1977)

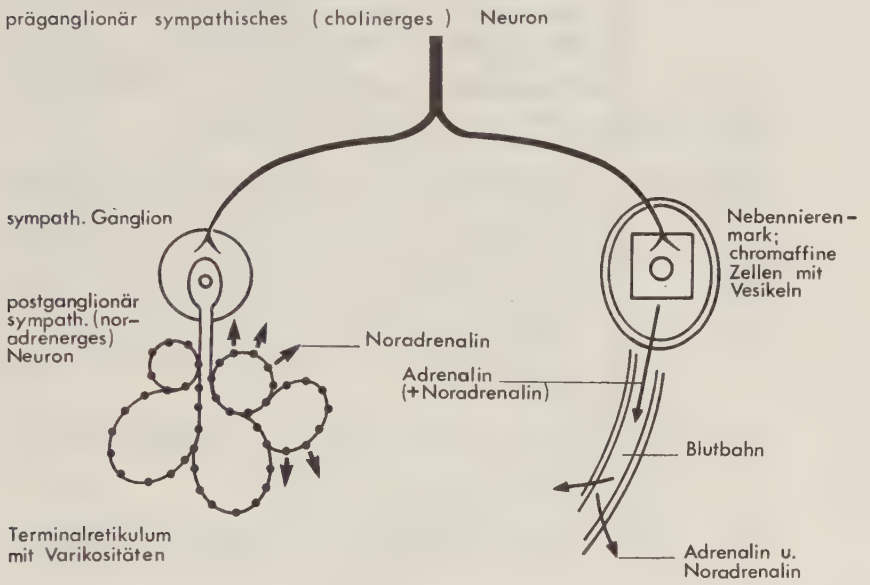


Abb. 5

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER NEURALEN ÜBERTRAGUNG (MODIFIZIERT NACH MEYER , BOOTH , MC DONALD , 1977)

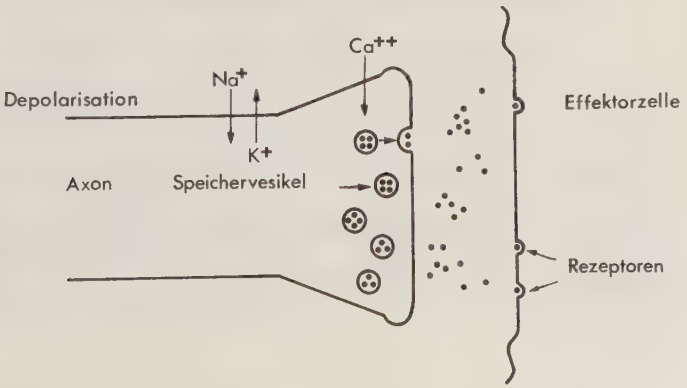


Tabelle 1: Catecholamingehalt im Gehirn

	KATZE (1)		SCHWEIN (1)		MENSCH (2)	
	NA µg/g	DOPA. µg/g	NA µg/g	DOPA. µg/g	NA µg/g	DOPA. µg/g
Gehirn, gesamt	0,22	0,28	0,14	0,22	-	-
Hypothalamus	2,01	0,75	0,83	0,88	1,25	0,80
Pons	0,52	0,11	0,25	0,06	0,13	0,20
Medulla	0,39	0,08	0,22	0,05	0,14	0,17
Cerebellum	0,13	0,02	0,10	0,01	0,01	X

Zeichenerklärung:

NA = Noradrenalin, Dopa. = Dopamin, - = nicht getestet
X = nicht entdeckt
(1) nach BERTLER und ROSENGREN (1959)
(2) nach EHRINGER und HORNYKIEWICZ (1960) und SANO et al. (1959)

Tabelle 2: Catecholamine im Rückenmark

	NA µg/g	DOPAMIN µg/g	DOPA µg/g	QUELLE
Ratte	0,11	0,02	< 0,05	ANTON u. SAYRE (1964)
Katze	0,05	0,05	< 0,05	ANTON u. SAYRE (1964)
Rind	0,10	0,20	0,18	MC GEER u. MC GEER (1962)
Mensch	0,13	0,32	0,35	MC GEER u. MC GEER (1962

Tabelle 3: Catecholamine in der Nebenniere

	A UND NA µg/g	% A	QUELLE
Katze	970	59	WEST (1955)
Maus	1000	75	WEST (1955)
Schwein	2150	51	WEST (1955)
Schaf	750	67	WEST (1955)
Kuh	1750	71	WEST (1955)
Ochse	1620	74	WEST (1955)
Löwe	530	45	WEST (1955)
Pferd	840	80	WEST (1955)
Zebra	1930	83	WEST (1955)
Mensch	600	83	GOODALL (1951)

A = Adrenalin

Zu den Angaben von Tabelle 3 ist anzufügen, daß große Unterschiede bei verschiedenen Tötungsarten auftreten, da Angst und Streß einen großen Einfluß auf den Adrenalingehalt ausüben. Die Aggressivität jagender Tierarten (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1976) z.B. von Katze und Löwe scheint im Zusammenhang mit dem Überwiegen des Noradrenalingehaltes zu stehen, wogegen bei ihren Beutetieren, z.B. Maus, Zebra, Rinderartige ein Vorherrschen von Adrenalin im NNM auffällt.

Tabelle 4: Catecholamine beim Rind

	A µg/g	NA µg/g	DOPA, µg/g	QUELLE
Herz	-	1,00	1,5	BERTLER et al. (1959)
Duodenum	-	0,10	4,4	BERTLER et al. (1959)
Leber	-	0,10	2,5	BERTLER et al. (1959)
Milz	-	1,00	0,8	BERTLER et al. (1959)
Lungenarterien	0,02	0,35	-	v.EULER u. LISHAJKO (1958)

Tabelle 5: Catecholamine in den Fortpflanzungsorganen

	A µg/g	NA µg/g	QUELLE
Ratte Uterus			
Östrus	0,10	0,66	CHA et al. (1965)
Diöstrus	0,04	0,33	ANTON u. SAYRE (1962)
Ovar	0,05	0,20	ANTON u. SAYRE (1962)
Mensch Uterus	0,13	0,08	CHA et al. (1965)
Ovar	-	0,86	OWMAN et al. (1967)

2.3. Biosynthese

Die Biosynthese von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin findet in den dopaminergen bzw. noradrenergen Neuronen, sowie im Nebennierenmark und in den peripheren chromaffinen Zellen statt und zwar in enger Nachbarschaft zu den Speichergranula (ACHESON, 1966; BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972; KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973; MEYER, BOOTH , MC DONALD, 1977; FORTH, 1977).

BLASCHKO (1939) vermutete als erster, daß die Catecholamine aus Phenylalanin über Tyrosin und Dopa synthetisiert werden (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972). Mittlerweile sind sich eine große Anzahl von Pharmakologen und Biochemikern einig (als Beispiel seien die oben genannten Autoren angeführt), daß diese Annahme richtig war:

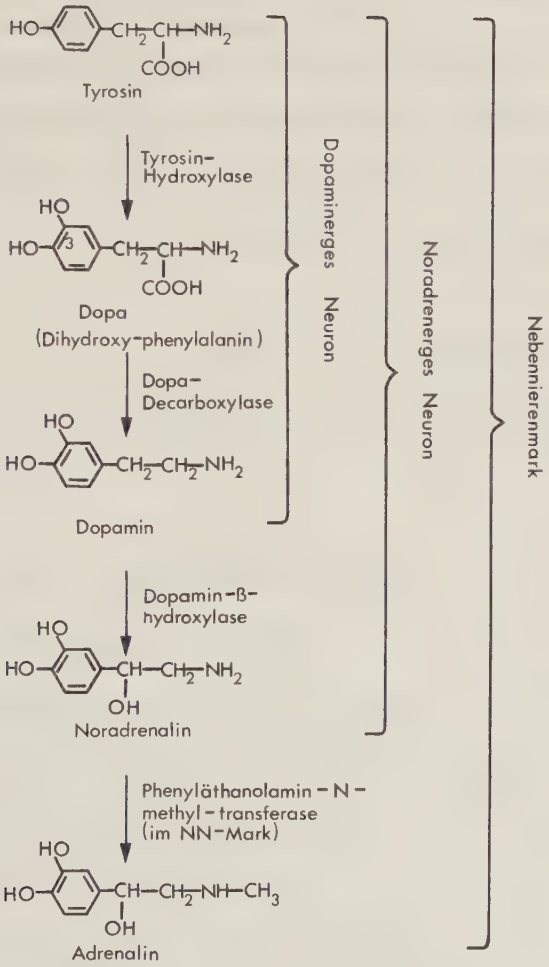
Die Aminosäure Tyrosin wird aus der Blutbahn in den intraneuronalen Raum eingeschleust und durch die Tyrosinhydroxylase in Stellung 3 hydroxyliert. Es entsteht Dopa (Dihydroxyphenylalanin). Dies wird wiederum durch die Dopadecarboxylase zum Catecholamin Dopamin (3,4 - Dihydroxyphenyläthylamin) decarboxyliert (vgl. Abb. 4). In dopaminergen Neuronen des Corpus striatum beispielsweise bricht die Synthesekette ab. Das Dopamin ist deswegen nicht nur Vorläufer der Synthese von Noradrenalin

und Adrenalin, sondern hat z.B. in dem extrapyrimidal-motorischen System Neurotransmitterfunktion. Es kommt auch in Zellen des chromaffinen Systems in verschiedenen Organen vor (s. Tabelle 1, 2, 4, FALCK et al., 1959).

Das Dopamin wird in den noradrenergen Neuronen und im Nebennierenmark über einen aktiven Transportmechanismus in die Vesikel eingeschleust und durch Einführung einer alkoholischen Hydroxylgruppe in die Seitenkette zu N o r a d r e n a l i n hydroxyliert. Die dazu notwendige D o p a m i n - ß - H y d r o x y l a s e wurde erstmals im Nebennierenmark von LEVIN et al. (1960) nachgewiesen.
Die Bildung von Noradrenalin aus Dopamin in dem noradrenergen Neuron bewiesen EULER und LISHAJKO (1968) und STJÄRNE et al. (1967). In den Vesikeln der Varikositäten noradrenerger Neuronen bleibt die Synthese auf der Stufe des Neurotransmitters Noradrenalin stehen.

Im Nebennierenmark wird das Noradrenalin durch die P h e n y l ä t h a n o l a m i n - N - M e t h y l t r a n s f e r a s e zum A d r e n a l i n (N-Methyl-Noradrenalin) methyliert. BÜLBRING (1949) beschrieb zum ersten Male diese Reaktion.
Die Regulation der Catecholaminsynthese geschieht nach den derzeitigen Kenntnissen hauptsächlich durch die Aktivität sympathischer Nervenfasern (UNDENFRIED, 1966;

Abb.4 SYNTHESE VON NORADRENALIN UND ADRENALIN



In Anlehnung an BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972, KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973 MEYER, BOOTH, MC DONALD, 1977, KUSCHINSKY, 1978, FORTH, 1977, FRIMMER, 1977.

BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972). Neben der Freisetzung der Catecholamine aus dem Nervenfaserende aufgrund eines Aktionspotentials (s. Freisetzung der Catecholamine) wird die Kontrolle der Biosynthese und Freisetzung über eine negative Rückkopplung diskutiert (KUSCHINSKY, 1978; FRIMMER, 1977). Verantwortlich sollen präsynaptische, an den Nervenenden liegende α-Rezeptoren sein, deren Erregung durch Noradrenalin eine Hemmung der Noradrenalin-Exozytose auslösen.

2.4. Speicherung und Freisetzung

Die S p e i c h e r u n g von intraneuronalem Noradrenalin erfolgt fast ausschließlich in den Vesikeln (FORTH, 1977).

CARLSSON et al. (1962) und KIRSHNER (1962) entdeckten, daß für die Aufnahme der Catecholamine und die Aufrechterhaltung einer hohen intravesikulären Konzentration ein von Mg^{++} und ATP abhängiger aktiver Transportmechanismus verantwortlich ist (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972). LISHAJKO (1969) nimmt an, daß der Effekt des ATP und des Mg^{++} sowohl in der verlangsamten Abgabe, als auch in der beschleunigten Aufnahme der Catecholamine Einfluß auf die intravesikuläre Konzentration hat. In den Vesikeln werden Adrenalin bzw. Noradrenalin durch Bindung an einen speziellen Eiweißkörper (Chromogranin) und ATP gespeichert (BLASCHKO et al., 1967; KUSCHINSKY,

1978; BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972).

Neben der Speicherung der Catecholamine im neuronalen Gewebe bzw. im Nebennierenmark, kommt es auch zu einer Speicherung im nicht-neuronalen Gewebe (KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973). Die physiologische Bedeutung dieses Speicherungsmechanismus ist noch nicht völlig geklärt. Er soll für Gewebe eine Rolle spielen, die nur eine geringe adrenerge Innervation und somit geringere Fähigkeit zur Inaktivierung von Catecholaminen besitzen. Andererseits mangelt es nervenfreien Geweben wie der Plazenta an Noradrenalin und konsequenterweise an einem spezifischen Speicher für die zirkulierenden Catecholamine (EULER, 1951). Dabei ist bekannt (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972),in welchem Ausmaß nach einer Injektion die Plazenta in der Lage ist, Catecholamine aufzunehmen.

Der genaue Mechanismus der F r e i s e t z u n g von Noradrenalin aus den adrenergen Nervenendigungen ist noch nicht vollständig geklärt (MEYER, BOOTH, MC DONALD, 1977). Außer Zweifel steht die Tatsache, daß es sich um einen Ca^{++}, ATP abhängigen Prozeß handelt. Durch das Aktionspotential am Nervenende (bzw. die Acetylcholinfreisetzung des präganglionären Neurons im Nebennierenmark) kommt es zum Eindringen von Ca^{++} in die Zelle und zu einer Mobilisierung der Catecholamine aus ihren Speichern (KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973). Nach KUSCHINSKY (1978) tritt eine Verschmelzung der membran-

nahen Vesikel mit der Plasmamembran ein, die eine exozytotische Freisetzung des Vesikelinhaltes nach sich zieht (vergl. Abb. 5).

2.5. Inaktivierung und Metabolismus

Das bei der Sympathicuserregung freigesetzte Noradrenalin wirkt auf die adrenergen Rezeptoren der Effektorzelle und wird so seiner Rolle als Neurotransmitter gerecht. Die Inaktivierung nerval freigesetzten Noradrenalins erfolgt allerdings ziemlich rasch, so daß der erregbare Zustand der Rezeptoren schnell wiederhergestellt wird (FORTH, 1977). Der Hauptinaktivierungsmechanismus für Noradrenalin (FORTH, 1977; FRIMMER, 1977; MEYER, BOOTH, MC DONALD, 1977; BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972) besteht in einer W i e d e r a u f n a h m e in die Varikosität durch einen, in der Axonmembran lokalisierten, aktiven Transportmechanismus. Anschließend erfolgt die erneute Speicherung in den Vesikeln (vergl. Abb. 6). Intraneurales, nicht vesikulär gespeichertes Noradrenalin wird durch eine M o n o a m i n o x y d a s e (MAO), die in den Mitochondrien lokalisiert ist, oxydativ desaminiert; die inaktiven Metaboliten gelangen von dort über die Axonmembran in die Blutbahn. Ein kleiner Teil des nerval freigesetzten Noradrenalins gelangt direkt in die Blutbahn. Er kann von dort entweder in andere sympathische Nervenendigungen oder Gewebe aufgenommen werden, oder er wird durch die MAO und

die COMT (Catechol-O-Methyltransferase) inaktiviert. Das letztere Enzym findet sich in den meisten Geweben mit Ausnahme der Skelettmuskulatur, das erstere kommt in den stärksten Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt, Leber und in den Nieren vor.

Eine gewisse Menge Noradrenalin und Adrenalin erscheint unverändert im Urin (KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973). Dabei lassen die Konzentrationen der biologisch wirksamen Catecholamine im Harn, sowie das entsprechende Metabolitenmuster im Harn Rückschlüsse auf die Größe der sympathoadrenalen Aktivität zu (FORTH, 1977).

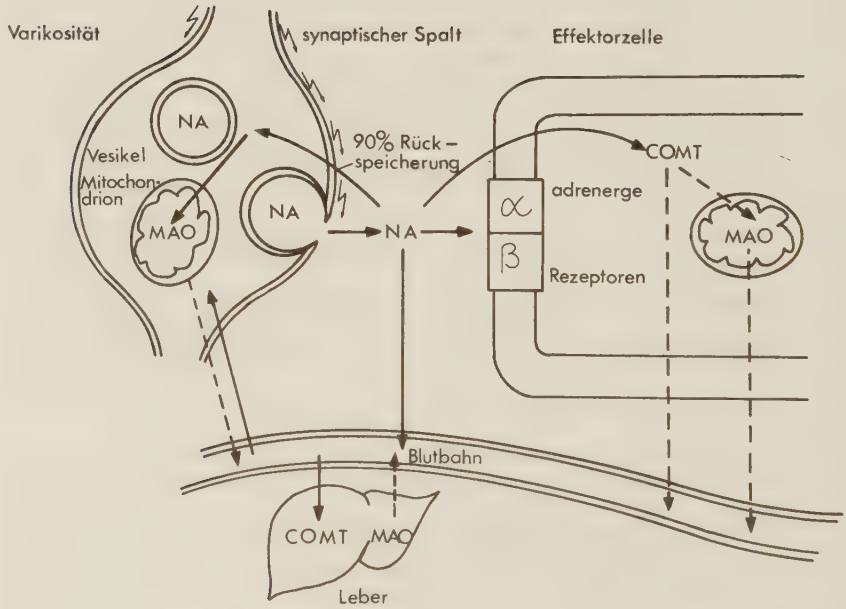
Der Rest des nerval freigesetzten Noradrenalins, ebenfalls nur ein geringer Teil, gelangt direkt in die Effektorzelle und erfährt dort seinen enzymatischen Abbau.

Wie der Abbau von Noradrenalin wird auch derjenige von Adrenalin von der MAO und der COMT bewerkstelligt. In der Abb. 7 wird der Abbau von Adrenalin und Noradrenalin aufgezeigt.

Die Monoaminoxydase, erstmals 1928 von HARE beschrieben, desaminiert oxidativ die Catecholamine zu inaktiven Aldehyden, die durch Aldehyd-

Abb. 6

FREISETZUNG UND INAKTIVIERUNG VON NORADRENALIN
(MODIFIZIERT NACH FORTH , 1977 , FRIMMER , 1977 , BLASCHKO , MUSCHOLL , 1972)



aktive Catecholamine

Metaboliten

Depolarisation

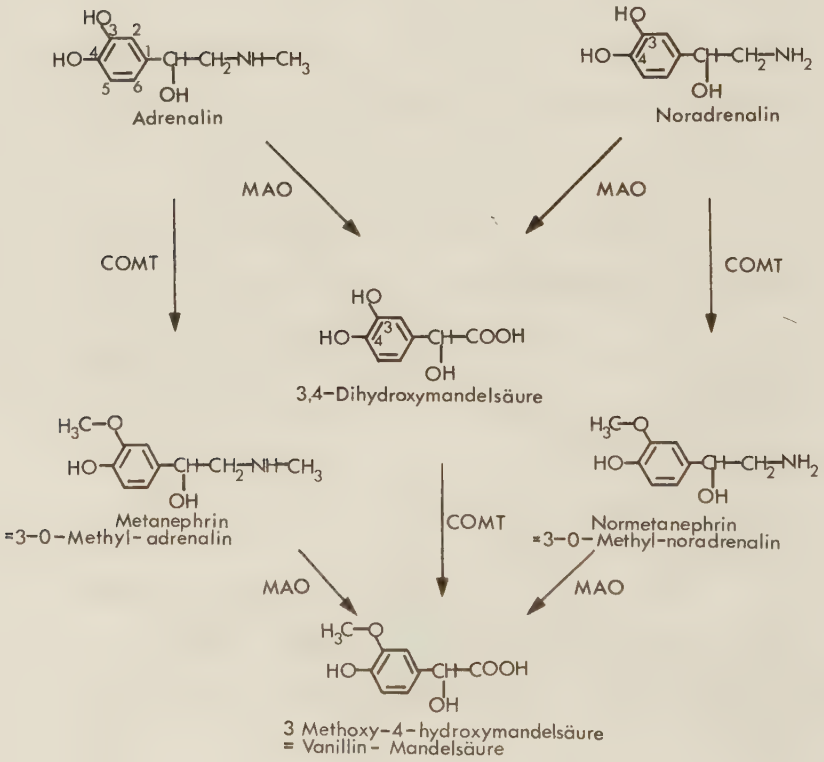
Dehydrogenasen bzw. Reduktasen zu 3,4 Dihydroxymandelsäure oxydiert werden (FRIMMER, 1977; FORTH, 1977; BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972). Die 3,4-Dihydroxymandelsäure wird an der phenolischen Hydroxylgruppe in Position 3 durch die Catechol-O-Methyltransferase zu 3 Methoxy-4-Hydroxymandelsäure methyliert. An gleicher Position werden auch Adrenalin und Noradrenalin methyliert. Die entstehenden Produkte Metanephrin und Normetanephrin sind wiederum Substrat für die MAO, so daß als Endprodukt ebenfalls die Vanillinmandelsäure anfällt. Die direkte Oxidation zu 3,4 - Dihydroxymandelsäure spielt eine untergeordnete Rolle.

Die Ausscheidung von Catecholaminen und deren Metaboliten im Urin erfolgt zum Teil in freier und zum Teil in konjugierter Form. Für die Konjugation kommen Schwefel - oder Glucuronsäure in Frage (KÜMMERLE, GARETT, SPITZY, 1973; SALLER, BERGER, ULMER, HELLENBRECHT, 1979).

Abb. 7

ABBAU DER CATECHOLAMINE IM ORGANISMUS

(MODIFIZIERT NACH FRIMMER , 1977 , FORTH , 1977 , KUSCHINSKY , 1978)



2.6. Adrenozeptorentheorie und Wirkung der Catecholamine

Obwohl der chemische Unterschied von Adrenalin und Noradrenalin, sie unterscheiden sich nur durch eine CH_3-Gruppe, nicht sehr groß ist, haben sie im Organismus oft nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedene pharmakologische Wirkungen. Auf der Suche nach einer Erklärung postulierte AHLQUIST (1948), daß die Wirkungen der Catecholamine über zwei verschiedene Rezeptoren gesteuert werden. Nach der Wirkung (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972) unterschied AHLQUIST (1948) einen Rezeptortyp, der stimulierend wirkt, einen sog. alpha-Adrenozeptor, und einen hemmenden Rezeptortyp, den sog. beta-Adrenozeptor. Trotzdem blieben einige Zweifel, die auch LANDS et al. (1967 a, b) nicht völlig entkräften konnte. Die AHLQUIST'sche Einteilung der Adrenozeptoren in α + ß ersetzte er durch 3 Typen von Adrenozeptoren, nämlich α, $ß_1$ und $ß_2$ (BLASCHKO, MUSCHOLL, 1972).

FURCHGOTT (1967) definierte den Begriff des ß-adrenergen Rezeptors pharmakologisch durch

> eine relative Reaktionsstärke, wobei die von Isoprenalin > Adrenalin > Noradrenalin > Phenylephrin angegeben wird und bei der eine spezifische Blockade durch Propranolol oder Pronethalol möglich ist.

In ähnlicher Weise definierte FURCHGOTT (1967) den Begriff des α-adrenergen Rezeptors, indem er

> die relative Reaktionsstärke von Adrenalin > Noradrenalin > Phenylephrin > Isoprenalin angab und eine spezifische Blockade durch Phentolamin, Dibenamin oder Phenoxybenzamin feststellte.

Die Wirkung von Adrenalin auf die α, $ß_1$ und $ß_2$ Adrenozeptoren ist dabei in etwa gleich. Es besitzt gleiche Affinität zu α und ß-Rezeptoren, während Noradrenalin vorwiegend α-mimetische Wirkung zeigt (FORTH, 1977). Aus dieser Tatsache heraus und aufgrund unterschiedlicher Verteilung der Rezeptoren im Organismus ist die Wirkung der Catecholamine in den einzelnen Organen zu verstehen. Die folgende Übersicht wurde aus FORTH, 1977; KÜMMERLE, GARRETT, SPITZY, 1973; KUSCHINSKY, 1978; MEYER, JONES, BOOTH, MC DONALD, 1977; FRIMMER, 1977; DIPALMA, 1965; MUSCHOLL, RAHN, 1968; und SCHMIDT, 1976 zusammengestellt.

WIRKORT	α-ADRENOZEPTOR	β_1-ADRENOZEPTOR	β_2-ADRENOZEPTOR
Gefäße: Skelettmuskulatur			
Haut, Mukosa	Konstriktion		Dilatation
** Niere (insbesond. Vas efferens)	Konstriktion		
Koronargefäße, Visceral-gefäße	Konstriktion		Dilatation
Lunge, Gehirn, Speicheldrüsen	Konstriktion		
Arteria uterina Rd.	Konstriktion		
* Herz		(positiv inotrop (positiv chronotrop (positiv dromotrop (positiv bathmotrop	
Bronchien			Dilatation
Magen-Darm-Trakt			
Längsmuskulatur	Dilatation	Dilatation	
Sphinkteren	Konstriktion	Dilatation	
Pansen	Tonuserhöhung		Tonusabnahme
Harnblase			
Sphinkter	Konstriktion		
Detrusor		Dilatation	
Auge			
M. dilatator pupillae	Kontraktion (Mydriasis)		
M. ciliaris		Dilatation	

WIRKORT	∝-REZEPTOR	ß1 -REZEPTOR	ß2 -REZEPTOR
Haare M. piloerectoris	Kontraktion		
Milzkapsel	Kontraktion		
Leber	Glykogenolyse (Hyperglykämie)		Glykogenolyse (Hyperglykämie)
Skelettmuskulatur			Glykogenolyse (Hyperlacidämie)
Fettgewebe		Lipolyse (Anstieg freier Fettsäuren im Blut)	(Glc-6-Phosphatase fehlt)
Uterus	siehe eigenes Kapitel		

* Zur nähernen Erklärung der Regulation des Blutdruckes durch Adrenalin und Noradrenalin sei darauf hingewiesen, daß Adrenalin sowohl α- als auch ß-mimetische Wirkung zeigt, und Noradrenalin sich vorwiegend auf die α-Komponente beschränkt. Beim Noradrenalin spricht man von einem "Widerstandshochdruck", da durch die Konstriktion der Gefäße der periphere Widerstand erhöht wird. Es kommt zu einem Anstieg sowohl des diastolischen, als auch des systolischen Blutdruckes. Eine Wirkung am Herzen ist nicht zu beobachten. Anders im Falle des Adrenalins. Hier kommt es infolge der $ß_1$-Wirkung zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens und gleichzeitig, bedingt durch den $ß_2$-Rezeptor, in den Gefäßen zu einer Senkung des peripheren Widerstandes. Man spricht von einem sog. "Minutenvolumenhochdruck", wobei nur der systolische Blutdruck erhöht ist. Erst nach hohen Dosen Adrenalin überwiegt der vasokonstriktorische Effekt mit zusätzlicher Anhebung der diastolischen Druckwerte.

** Zur Wirkung des Sympathicus auf die Niere ist anzufügen, daß es ausnahmslos zu einer Vasokonstriktion kommt und nicht, wie man früher annahm, zu einer Gefäßerweiterung (MONNIER, 1963). Die ergotrope Funktionslage geht also mit einer Minderdurchblutung der Niere einher. Hämodynamisch läßt sich das Phänomen am besten durch einen Spasmus des Vas efferens erklären; durch den erhöhten postglomerulären Widerstand kommt es dann sowohl

zu einer Ischämie, als auch zu einer Zunahme des Filtrationsdruckes. Der filtrierte Anteil des zirkulierenden Plasmas nimmt zu, so daß die Größe der Filtration gleichbleibt. Ein zusätzlicher Afferensspasmus tritt nur nach größeren Adrenalindosen auf, wodurch sowohl Plasmadurchströmung, als auch das Filtrat weiter reduziert werden.

Ferner ist nicht ausgeschlossen, daß auch Sympathicusimpulse oder adrenerge Substanzen auf die tubuläre Rückresorption direkt einwirken. Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung sind jedoch widersprüchig (MONNIER, 1963).

Eine wichtige Wirkung des Stresshormons Adrenalin sei besonders aufgeführt. Bei Stress, wie Angst, Furcht, Verletzungen etc. kommt es, gesteuert über den Hypothalamus, zu einer beträchtlichen Sekretionszunahme von ACTH aus dem Hypophysen-Vorderlappen (SCHEUNERT, TRAUTMANN, 1976), was sich als beträchtliches Faktum in dem "General-Adaption-Syndrom" erweist. In Folge einer erhöhten Corticoidproduktion in der Nebennierenrinde tritt dann Eosinophilopenie, Lymphopenie, Einschmelzung des lymphatischen Gewebes, Phagozytosehemmung etc. auf. Der Organismus gerät in eine Immunsupression.

2.7. Wirkungsmechanismus

Im Wirkungsmechanismus (KUSCHINSKY, 1978) von Adrenalin und Noradrenalin mit den Rezeptoren können zwei Arten von Reaktionen unterschieden werden. Zum einen treten Änderungen der Membranpermeabilität am Erfolgsorgan ein, und zum anderen kommt es zu einer Zunahme von 3'-5'-cyclo AMP in der Zelle, das als intracelluläre Überträgersubstanz ("second messenger") fungiert.

Es treten folgende Membraneffekte im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der Catecholamine auf:

- Es kommt zu einer relativen Zunahme der K-Leitfähigkeit und somit zu einer Hyperpolarisation glatter Muskeln. Dies führt über eine Hemmung der elektrischen Aktivität zur Erschlaffung der Muskeln (z.B. Bronchial- und Darmmuskulatur).
- Die Depolarisation glatter Muskeln infolge einer relativen Zunahme der Na-Leitfähigkeit führt zur Steigerung der elektrischen Aktivität und zur Tonuszunahme.
- An den Schrittmacherzellen des Herzens kommt es zu einem beschleunigten Rückgang der überhöhten K-Leitfähigkeit während der Diastole, woraus der positiv chronotrope Effekt folgt.
- Die Akzentuierung der Plateauphase der Aktionspotentiale vom Myokard und eine entsprechende Verbesserung der elektromechanischen Kopplung zieht eine positiv

inotrope Wirkung nach sich. Nach FRIMMER (1977) kommt es zu einer Steigerung der Ca^{++} -Aufnahme des sarkoplastischen Retikulums. Allerdings ist die positiv inotrope Wirkung auch noch auf anderen Vorgängen begründet, so z.B. der Substratbereitstellung (Glucose), die über das 3'-5'-cyclo-AMP (s.h.) verläuft. Nach MEYER, BOOTH, MC DONALD (1977) soll auch der catecholamingesteuerte Ca^{2+}-Influx in die Myocardzelle vom 3'-5'-cyclo AMP abhängig sein.

- Wahrscheinlich ist auch die Hemmung der Sekretion von Drüsenzellen durch eine Zunahme des Transmembranpotentials von Drüsenzellen bedingt.

Der andere Mechanismus der Catecholaminwirkung über das cyclo AMP als "second messenger", wurde von SUTHERLAND and RALL (1960) sowie ROBISON et al. (1967 u. 1968) aufgeklärt (MEYER, BOOTH, MC DONALD, 1977).

Die enzymatischen Vorgänge (FORTH, 1977), die mit ß-sympathomimetischen Wirkungen einhergehen, stellen sich im Beispiel des lipolytischen Systems der Fettgewebezellen wie folgt dar (vgl. Abb. 8): Über spezifische ß-Rezeptoren stimulieren ß-Sympathomimetika die membrangebundene Adenylcyclase der Fettzellen. Unterstützt wird diese Stimulierung durch sog. "first messengers" wie z. B. Glukagon, ACTH und TSH.

Die Adenylcyclase ihrerseits katalysiert die intrazelluläre Bildung von 3'-5'-cyclo-AMP aus ATP. Das 3'-5'-cyclo AMP, auch als "second messenger" bezeichnet, aktiviert Proteinphosphokinasen, die die inaktive Triglyceridlipase in die aktive Form überführen.

Das Triglycerid wird in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten, die dadurch im Plasma ansteigen. Unterbrochen wird der Prozeß durch die Phosphodiesterase, die das 3'-5'-cyclo-AMP in das inaktive 5'-AMP abbaut. Nach dem gleichen Prinzip, ebenfalls über ß-Rezeptoren und über 3'-5'-cyclo-AMP erfolgt die Glykogenolyse; nur wird anstatt der Triglyceridlipase eine Phosphorylase aktiviert, die Glykogen in Glc-1-P zerlegt (KARLSON, 1974). Dabei beschränkt sich die Blutzuckerregulation durch die Catecholamine nicht nur auf den eben beschriebenen Mechanismus, denn auch die Insulinausschüttung u.a. wird von α-Sympathomimetika gehemmt und von ß-Sympathomimetika gefördert.

2.8. Wirkung der Catecholamine am Myometrium

In der Zusammenstellung über die Wirkung der Catecholamine wurde deren Einfluß auf die glatte Muskulatur des Uterus ausgeklammert. Ihre Wirkungen auf das Myometrium sollen nun im besonderen behandelt werden.

Abb. 8

DAS LIPOLYTISCHE SYSTEM DER FETTGEWEBSZELLE

(MODIFIZIERT NACH FORTH , 1977)

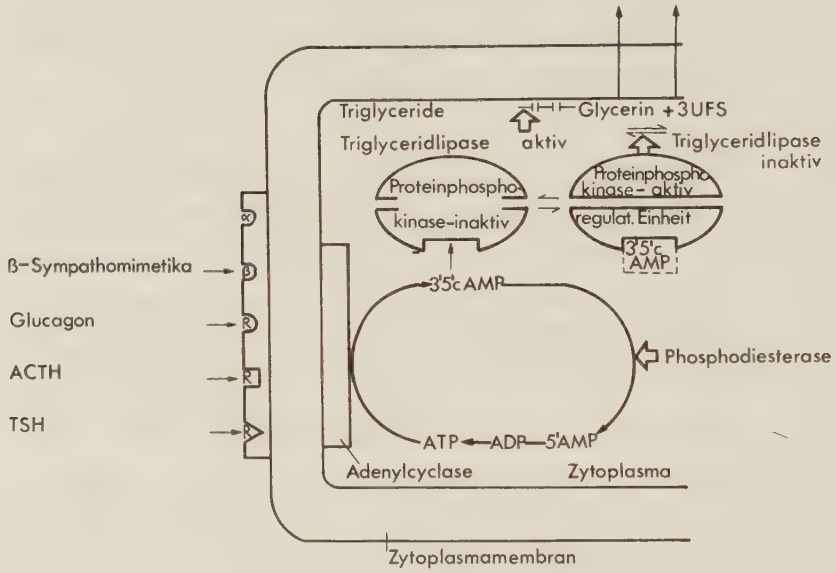
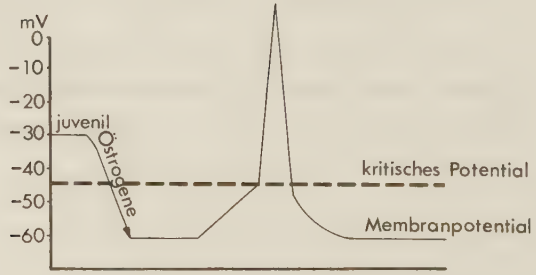


Abb. 9

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES AKTIONSPOTENTIALS

(RÜSSE , 1968)



In den Jahren 1948 und 1966 nahm ALQUIST an, daß die Wirkungen der Catecholamine am Myometrium ebenfalls über 2 verschiedene Rezeptoren in der Zellmembran zustande kommen. Dieser Hypothese zufolge wird die Erregung der Myometriumzellen (Kontraktion) durch Catecholamine über die alpha-Adrenozeptoren und die Hemmung (Dilatation) über die beta-Adrenozeptoren ausgelöst. Trotzdem blieben viele Zweifel, da gerade am Uterus die Wirkung der Catecholamine sehr uneinheitlich ist. Es zeigte sich nämlich, daß neben den tierartlichen Unterschieden auch Unterschiede innerhalb einer Tierart festzustellen sind. Die Erklärungen hierfür sind vielfältigster Natur. SJÖBERG konnte 1967 nachweisen, daß die adrenerge Innervation von Spezies zu Spezies unterschiedlich ist.

ROSENGREN und SJÖBERG zeigten 1967, daß der Uterus der Katze wesentlich reichhaltiger mit adrenergen Nervenfasern innerviert ist, als dies bei bestimmten Labortieren der Fall ist. Ähnliche Feststellungen trafen OWMAN und SJÖBERG (1966) am Kaninchen. Ein anderes einzigartiges Charakteristikum der adrenergen Uterusinnervation ist zum einen die Änderung des Transmittergehaltes und zum anderen die Änderung in der Innervationsdichte (MARSHALL, 1973) während der Trächtigkeit und nach der Applikation von Östrogen und Progesteron. SJÖBERG wies 1967 und 1968 beim Kaninchen und beim Meerschweinchen nach, daß sich gegen Ende der Trächtigkeit eine Abnahme der Innervationsdichte des Uterus einstellte. Parallel dazu sank

ebenfalls der Noradrenalingehalt.

Zu ähnlichen Ergebnissen bei der Ratte kamen ROSENGREN und SJÖBERG (1968). Der Noradrenalingehalt verminderte sich ab der 3. Woche der Gravidität bis in die letzten Tage der Trächtigkeit. Dagegen verursachte die Applikation von 17-ß-Oestradiolbenzoat beim Kaninchen einen Anstieg des Noradrenalingehaltes im Uterus (FALCK, OWMAN, ROSENGREN und SJÖBERG, 1969a). Ebenso nahm die Dichte der Innervation des Uterus beim Kaninchen und Meerschweinchen zu (SJÖBERG, 1968). Die Veränderungen, die durch das Östrogen induziert werden, können dabei durch Progesteron eine Umkehrung erfahren (FALCK, OWMAN, ROSENGREN, SJÖBERG, 1969 b).

Außerordentlich wichtig war auch die Erkenntnis, daß das Mischungsverhältnis der alpha- und beta-Rezeptoren nicht nur von Organ zu Organ, sondern auch von Tierart zu Tierart schwankte (RÜSSE, 1968). Beispielsweise enthält die Uterusmuskulatur von Meerschweinchen und Kaninchen allem Anschein nach eine geringere Anzahl von alpha- als beta-Rezeptoren (CLEGG, 1963). Bei der Ratte ist dies nicht der Fall (LEVY und TOZZI, 1963).

Es zeigte sich weiterhin, daß die Unterschiede der Innervation des Uterus nicht nur tierartlicher und hormoneller, sondern auch topographischer Natur sind. Beim menschlichen Uterus (OWMAN, ROSENGREN, SJÖBERG, 1967)

ist in der Cervix ein dichtes, im Uteruskörper dagegen ein weitaus weitmaschigeres Netz adrenerger Nervenfasern nachzuweisen. Der Vollständigkeit halber sei noch auf die Fähigkeit des Uterusmuskels hingewiesen, spontan Aktionspotentiale auszubilden, die zur Kontraktion führen (LEHMANN, 1978; JUNG, 1959; KURIYMA, 1961). Bei vielen Fasern kommt es zu einer langsamen Vordepolarisation bis zu einem kritischen Wert, bei dem das eigentliche Aktionspotential erst ausgelöst wird. Es handelt sich um sog. "pace-maker"-Zellen, von denen der Uterus seine multifokale Erregungsbildung bezieht. Sie kommen über das ganze Organ verteilt vor.

Im Zusammenhang mit der Klärung der Wirkung der Catecholamine auf den Uterus war die Erkenntnis, daß sie in Abhängigkeit vom hormonalen Status des Myometriums Einfluß nehmen, von fundamentaler Bedeutung. Schon DALE (1906), CLARK (1933) und ALQUIST (1948) betonten einen von den sexogenen abhängigen Wechsel des excitatorischen und inhibitorischen Effektes von Adrenalin und Noradrenalin auf den Uterus. Die Literatur darüber ist so vielfältig, so daß zunächst ein Überblick über die Wirkung der Catecholamine auf das Myometrium der einzelnen Tierarten in Abhängigkeit vom hormonalen Status folgt. Dabei kann die Wirkung der α-Adrenozeptoren (Kontraktion) durch sog. α-Blocker, wie beispielsweise Phentolamin oder Phenoxybenzamin aufgehoben werden. Ähnlich ist es mit der Wirkung der $ß_2$-Adrenozeptoren (Dilatation), die durch

Dichlorisoproterenol oder Propranolol blockiert werden kann.

TIERART	HORMONELLER STATUS	WIRKUNG V. ADREN. (A) NORADREN. (N) ÜBER α-(KONTRAKTION) U. β_2 REZEPT. (DILAT.)	QUELLE
Ratte	ovarektomiert Östrogen-u. Progesteronapplikat. gleichzeitig	Dilatation (N)	MARSHALL (1967
Ratte	ovarektomiert u. Östrogenbehandl.	Kontraktion (N)	MARSHALL (1967)
Ratte	Früh-u. Mittelgravidität	Dilatation (N)	MARSHALL (1967)
Ratte	Ende der Gravidität	Kontraktion (N)	MARSHALL (1973)
Ratte	Diöstrus u. nach Progesteronbehdl.	Dilatation (A,N)	MANN, (1949)
Ratte	Gravidität, Östrus Diöstrus, Geburt	Dilatation (A)	MARSHALL (1959) CSAPO, KURIYAMA (1963)
Kaninchen	Östrus	Kontraktion (A,N)	WILLEMS (1966)
Kaninchen	Diöstrus	Dilatation (A,N)	WILLEMS, DELAUNOIS, DE SCHAEP-DRYVER (1965)
Kaninchen	Östrogenbehandl. Östrogen-u. Progesteronbehdl. gleichzeitig	Kontraktion Dilatation	MILLER, MARSHALL (1965)
Katze	Follikelphase	Dilatation (A,N)	TSAI, FLEMING (1964)
Katze	Frühgravidität	Kontraktion (A,N)	BÜLBRING, CASTEELS KURIYAMA (1968)
Katze	Ende d. Gravidät	Dilatation (N)	MARSHALL (1973)
Katze	Diöstrus u. nach Progesteronbehdl.	Dilatation (A,N)	ROBSON, SCHILD (1938)

TIERART	HORMONELLER STATUS	WIRKUNG V. ADREN. (A) NORADREN. (N) ÜBER α-(KONTRAKTION) U. β_2-REZEPT. (DILAT.)	QUELLE
Hund	Gravidität	Kontraktion	Prof. HEGNER, persönliche Mitteilung
Meerschweinchen	Östrogenbehandl.	Kontraktion (A,N)	HERMANSEN (1961)
Schwein	Östrus, Diöstrus Gravidität	Kontraktion (N)	NOREISCH (1973)
Schwein	Diöstrus, Gravidität	Kontrakt. (A,niedrige Konzentrat.) Biphasisch (A,hohe Konzentration (α + ß-Wirkung)	NOREISCH (1973)
Schaf	Gravidität	Dilatation (A)	GUNN (1944)
Ziege	Gravidität	Dilatation	Prof. HEGNER, persönliche Mitteilung
Rind	nicht gravid		THIENES (1928)
	Trächtigkeit	Dilatation (A)	ALEXANDER (1945)
Rind	Trächtigkeit	Kontraktion (A)	SOMMER (1932
Rind	Tag d. Brunst bis 4. postöstr. Tag	Dilatation (A)	CUPPS, ASDELL (1944) ASDELL, DE ALBA,
	4-8 Zyklus Tag	Kontraktion (A)	ROBERTS (1945)
	16-20 Zyklus Tag	Kontraktion (A)	FITZPATRICK (1957)
Rind	alle Zyklusstadien	kurze Anfangskontr. mit nachfolg. minutenlanger Hemmung (A); auch b. versch. Konzentrat.; Uteruskörper u. Uterushorn	DÖCKE (1962)
Rind	Östrus, Proöstrus	nach Anfangskontr. u. nach Hemmung d. A folgt eine Aktivierung d. Uterushornes u. eine Hemmung d. Gebärmutterkörpers; d. Kontraktionswellen laufen v. d. Tuben in Richtung auf d. Cervix ab, also entgegen d. spontanen Richtung	DÖCKE (1962)

TIERART	HORMONELLER STATUS	WIRKUNG V. ADREN. (A) NORADREN. (N) ÜBER α-(KONTRAKTION) U. β_2-REZEPT. (ILAT.)	QUELLE
Rind	Östrus, Diöstrus Gravidität	Kontraktion (N)	STEINERT (1973)
Rind	Östrus, Gravidität	Kontraktion (A) A in niederer Konzentration	STEINERT (1973)
Rind	Diöstrus	Dilatation (A) A in niederer Konzentration	STEINERT (1973)
Rind	Östrus, Diöstrus Gravidität	biphasisch (A) A in höherer Konzentration; zunächst α-, dann ß-Wirkung	STEINERT (1973)

Eine mögliche Erklärung für bestimmte widersprüchliche Aussagen geben SANDBERG et al. (1958). Sie kommen zur Ansicht, daß bei der Prüfung pharmakologischer Wirkungen die anatomische Lokalisation der verwendeten Uterusmuskulatur eine wesentliche Rolle spielt. Eine übergeordnete Rolle bei der Wirkung der Catecholamine am Myometrium, so die Meinung vieler Autoren spielt jedoch der hormonelle Status.

Östrogene, wie später noch zu zeigen sein wird, sensibilisieren das Myometrium für die nervöse Beeinflussung und Gestagene desensibilisieren.

Zum besseren Verständnis sollen auch kurz noch einige elektrophysiologische Begriffe vorausgeschickt werden. Jede kontraktile Zelle (RÜSSE, 1968a) hat aufgrund der unterschiedlichen Ionenverteilung gegenüber dem Extrazellularraum, größtenteils der Kalium- und Natriumionen, ein elektrisches Potential, das Membranpotential oder Ruhepotential. Dieses Membranpotential beträgt bei der glatten Muskelzelle, so auch bei der Myometriumzelle je nach Tierart und Hormonstatus - 35 bis - 60 mV und liegt damit deutlich niedriger, als das des Skelettmuskels (SCHEUNERT, TRAUTMANN, 1976). Zur Veranschaulichung der Speziesunterschiede bezüglich Ruhe- und Aktionspotential siehe folgende Tabelle (KURIYAMA, 1961):

Tabelle 6:

SPEZIES	MEMBRANPOTENTIAL MV	AKTIONSPOTENTIAL MV	ZUSTAND DES MYOMETRIUMS
Mensch	48 - 55	12 - 25	gravid
Kaninchen	33 - 52		trächtig
Kaninchen	25 - 32	< 10	nicht trächtig
Kaninchen	38 - 46	9 - 25	östrogenbehand.
Kaninchen	42 - 64	35 - 65 OS max. 8mV	post-partum
Ratte	42	27	trächtig
Ratte	74		nicht trächtig
Ratte	35		nicht östrogenbehandelt
Ratte	32 - 70	26 - 65 OS max. 10mV	post-partum
Katze	46 - 60	25 - 50 OS max. 10mV	trächtig

OS = overshoot potential

Die Kontraktion kann nur einsetzen, wenn eine Entladung des Membranpotentials zustande kommt. Es wird durch einen Reiz depolarisiert und erreicht den sog. Schwellenwert, auch kritisches Potential genannt. Der folgende Zusammenbruch des Transmembranpotentials ist durch einen massiven Natriumionen-Einstrom in die Zelle bedingt. Bei diesem Vorgang kommt es zu einer positiven Potentialdifferenz (overshoot). Dieser auch als Aktionspotential bezeichnete Vorgang leitet die eigentliche Kontraktion der Zelle ein. Sofort kommt es wieder zu einer Repolarisation, indem der Natriumeinstrom gestoppt wird und Kaliumionen aus der Zelle austreten. Dann tritt die Na-K-Pumpe in Aktion. Es wird der ursprüngliche Zustand des Ruhepotentials erreicht.

Wichtig im Zusammenhang mit dem Einfluß des Östrogens und Progesterons ist die Tatsache, daß eine große Differenz zwischen Membranpotential und kritischem Schwellenwert (Hyperpolarisation) eine stärkere Depolarisation erfordert und gleichbedeutend mit verminderter Erregbarkeit ist. Keine Ansprechbarkeit besteht dann, wenn das Ruhepotential unter dem Schwellenpotential liegt (SCHEUNERT, TRAUTMANN, 1976).

Die Östrogene nun sensibilisieren die Myometriumzelle für das kontraktile Geschehen. Sie heben das Membranpotential (Tabelle 6, DÖCKE, 1975; KURIYAMA, 1961) über den kritischen Schwellenwert (RÜSSE, 1968), so daß die

Zelle erst jetzt die Fähigkeit zur Kontraktion erlangt (vergl. Abb. 9). Weiterhin üben die Östrogene einen kontraktionsfördernden Einfluß über die Stimulierung des energieliefernden Systems, sowie über die Aktivierung und Vermehrung der kontraktilen Proteine aus (RÜSSE, 1968).

Unter Östrogeneinfluß (DÖCKE, 1975) nehmen die Phospholipid- und Glykogensynthese, der RNS-Gehalt, die Eiweißsynthese und schließlich die Mitoserate zu. Gleichzeitig steigt der Gehalt an Aktomyosin, ATP und Kreatinphosphat an. Es kommt zur Hypertrophie und Hyperplasie der Uterusmuskulatur und zur Speicherung von Energiereserven.

Daneben werden im Zusammenhang mit der Wirkung der Catecholamine auch noch andere positive Einflüsse der Östrogene in der Literatur beschrieben.

Die Applikation von 17-ß-Östradiol an nicht trächtige Tiere (SJÖBERG, 1967, 1968) verursacht einen Anstieg des Noradrenalingehaltes im Uterus. SJÖBERG gelang der Nachweis, daß Östrogene in den postganglionären, adrenergen Neuronen des Myometriums eine erhöhte Noradrenalinspeicherung herbeiführen (vergl. Kapitel über Einfluß des Zyklusstandes auf adrenerge Innervation).

ROBERTS et al. (1977) und WILLIAMS, LEFKOWITZ (1977) wiesen nach, daß die Sexualhormone zu einer erheblichen Ver-

änderung der Zahl der adrenergen Rezeptoren im Uterus führen (LEHMANN, 1978). Bei Kaninchen, die mit Östradiolbenzoat behandelt waren, wurden 3400 ± 400 fmol/mg DNA Alpharezeptoren, dagegen nur 86 ± 11 fmol/mg DNA Betarezeptoren gefunden. Bei den Tieren, die im Anschluß mit Progesteron behandelt wurden, sank die Alpharezeptorenzahl um 2/3 auf 1000 ± 200 fmol/mg DNA ab, während die Betarezeptorenzahl lediglich auf 56 ± 9 fmol/mg DNA zurückging. Kontrolltiere wiesen Rezeptorenzahlen auf, die unter denen von Progesteron lagen. Daraus wird von den obengenannten Autoren der Schluß gezogen, daß beim Kaninchen durch Östrogene die Anzahl der Alpharezeptoren beträchtlich, die der Betarezeptoren geringgradig erhöht wird.

Der Einfluß der Gestagene auf die Erregbarkeit der Myometriumzelle bewirkt eine Desensibilisierung. Ein direkter Einfluß, wie bei den Östrogenen, auf das kontraktile System des Myometriums (Aktomyosin, ATP, Kreatinphosphat, Glykogen) besteht nach CSAPO (1955) nicht. Der kontraktionshemmende Effekt der Gestagene beruht in erster Linie auf einer Änderung der Natriumleitfähigkeit der Membran (JUNG, 1962; RÜSSE, 1968). In der Myometriumzelle findet bei einer Depolarisation selbst bei Erreichen des kritischen Schwellenwertes kein Natriumeinstrom mehr statt; die Bildung von Aktionspotentialen unterbleibt so.

MARSHALL (1959), KURIYAMA (1961) und DÖCKE (1962) meinen, daß Progesteron eine Erhöhung des Ruhepotentials bewirke. Dieselbe Ansicht vertreten SCHEUNERT, TRAUTMANN (1976) und führen die Stabilisierung gegenüber Erregungen auf die Hyperpolarisation zurück. Einen weiteren Zusammenhang zwischen Progesteroneinfluß und Catecholaminwirkung stellten CHA et al. (1965) und OWMAN (1975) her. Sie konnten an verschiedenen Spezies zeigen, daß im graviden Uterus und im Uterus unter Progesteroneinfluß der Catecholamingehalt vermindert ist.

Die Rolle des Adrenalins bezüglich der elektrophysiologischen Vorgänge am Myometrium konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. KURIYAMA (1961) beschreibt eine durch Adrenalin hervorgerufene Erhöhung des Membranpotentials und die Abnahme der Dauer der Aktionspotentiale im Myometrium einer Maus, die sich am Ende der Trächtigkeit befand.

Die Hyperpolarisation, so mutmaßt er, könnte durch eine Zunahme der Kalium-Permeabilität oder eine Abnahme der Natrium-Permeabilität verursacht sein. Im Myometrium einer Ratte fand KURIYAMA (1961) post partum eine leichte Hyperpolarisation, die ebenfalls durch Adrenalin induziert wurde. Außerdem kam es zu einer Zunahme der Größe der Aktionspotentiale, sowie zu einer leichten Anhebung des Schwellenwertes. BLOOM und GOLDMANN vermuteten 1966 (LEHMANN, 1978), daß die Interaktion von Adrenalin und

Noradrenalin mit Alpharezeptoren des Myometriums über die Stimulation einer bislang hypothetischen ATP-ase zu einem Anstieg des freien intrazellulären Calciums und somit zur Kontraktion führt. Die Interaktion mit Betarezeptoren (SUTHERLAND et al., 1965) soll durch Stimulierung einer membranständigen Adenylatzyklase, durch Bildung des second messenger 3'-5'-cyclo AMP, eine Verminderung des freien intrazellulären Calciums und damit die Relaxation zur Folge haben.

Das Einwirken von Adrenalin auf einen Alpharezeptor (RÜSSE, 1968) führt zu einer Permeabilitätszunahme der Zellmembran und so über die Depolarisation zum excitatorischen Effekt. Bei Anlagerung von Adrenalin an den Betarezeptor wird der aktive Ionentransport, vor allem der der Natriumionen, aus der Zelle erhöht, so daß es über einen Anstieg des Membranpotentials zu einer Stabilisierung, dem inhibitorischen Effekt kommt.

MARSHALL kommt 1968 zu folgendem Ergebnis: Die Relaxation des Uterus durch Adrenalin wird durch einen Anstieg des Membranpotentials bedingt. Dabei ist primär eine selektive Erhöhung der Permeabilität der Kaliumionen zu verzeichnen. Die Zunahme der Bindung der intrazellulären Calziumionen, sowie deren extrazelluläre Anhäufung spielen ebenfalls eine Rolle. Eine Stimulation der Natrium-Pumpe konnte nicht nachgewiesen werden.

Zu ähnlichen Feststellungen gelangen DANIEL et al. (1970) sowie MARSHALL (1973). Der inhibitorische Effekt ist zum Teil Ergebnis einer gleichzeitigen Abnahme der Natrium- und Zunahme der Kalium-Permeabilität. Eine zusätzliche Komponente (KROEGER und MARSHALL, 1971) stellt die intrazelluläre Zunahme an energiereichen Phosphaten, insbesondere von 3'-5'-cyclo-AMP, dar. Ein Teil dieser Energie wird gebraucht, um mittels aktivem Transport Calciumionen aus der Zelle zu transportieren. Diese aktive Verdrängung der Calciumionen von den kontraktilen Elementen in den Extrazellularraum erklärt einerseits die Relaxation des Myometriums und andererseits die sich einstellende Hyperpolarisierung bei Adrenalineinfluß.

RÜSSE und MARSHALL brachten 1970 die Rolle des Noradrenalins einer Klärung näher. Bei der Stimulation des N.hypogastricus in situ mit der physiologischen Frequenz von 1 - 10 Impulsen wurde keine Antwort des Uterus offenkundig. Durch Oxytocinapplikation kam es jedoch zu einer merklichen Steigerung der Uterusmotilität, die am deutlichsten im Östrus ausfiel. Sie konnte durch Anwendung eines Adrenozeptoren-Blockers verhindert werden. Es ist also naheliegend, daß der sympathischen Innervation des Uterus, und dabei insbesondere Noradrenalin, die Rolle zukommt, die Erregbarkeit des Myometriums für Oxytocin und anderer stimulatorischer Substanzen zu steigern.

Der Effekt des Oxytocins auf elektrophysiologische Vorgänge an der Zellmembran des Myometriums soll hier nur soweit Erwähnung finden, wie es zum Verständnis der Antagonismusfunktion des Adrenalins notwendig ist. Der inhibitorische Effekt des Adrenalins während der Geburt findet nämlich in Oxytocin seinen Gegenpart (RÜSSE, 1968).

Umgekehrt stellten jedoch VANDEMARK und HAYS (1951) fest, daß vor der Oxytocininjektion i.v. verabreichtes Adrenalin die stimulierende Wirkung des Oxytocins auf den Uterus hemmte oder gar völlig unterdrückte.

In diesem Zusammenhang sei auch noch die Antagonismuserscheinung Adrenalin-Oxytocin bezüglich des Milchflusses erwähnt. Im Jahre 1953 und 1956 beschrieb CROSS beim Kaninchen den hemmenden Einfluß von Adrenalin auf die durch Oxytocin provozierte Milchausschüttung. CHAN (1965) konnte ebenfalls mit verschiedenen Catecholaminen die durch Oxytocin bedingte Milchejektion am Kaninchen hemmen. Da diese Inhibition angeblich durch α- und ß-Adrenolytica nicht verhindert werden konnte, schloß er einen von den adrenergen Rezeptoren unabhängigen Wirkungsmechanismus. CROSS vermutete, daß der Einfluß des Adrenalins einmal in der peripheren Kreislaufreaktion, zum anderen in der zentralen Hemmung der Oxytocinausschüttung bestehen könnte. Ebenso vielfältig sind auch die Deutungsversuche bezüglich des Wirkungsmechanismus des Oxytocins am Myometrium.

So soll Oxytocin durch eine Senkung des Membranpotentials der Uteruszelle die Erregbarkeit steigern (JUNG, 1957). Zu ähnlichem Ergenbis kommen JUNG (1959), KURIYAMA (1961), ROSENBLUM und STEIN (1964), sowie MARSHALL (1968). Ein Zusammenhang zwischen der Oxytocinwirkung und dem Na^+-Carriersystem wird ebenfalls angenommen (JUNG, 1965). RÜSSE gelangt 1968 (b) zur Ansicht, daß Oxytocin die Depolarisation von Myometriumzellen induziert und so ihre tonische Aktivität steigert. Nach JUNG (1959) scheint die Oxytocin-Depolarisation durch eine K^+-Permeabilitätssteigerung zu entstehen. SCHILD (1964), CARSTEN (1974) und MIRONNEAU (1976) deuten die Oxytocinwirkung nicht als direkte Membranpotentialänderung, sondern als einen verstärkten Einstrom von Ca^{++} in die Zelle. Dieser Anstieg an intrazellulärem, freien Ca^{++} (LEHMANN, 1978) soll durch Förderung der Ca^{++}-Permeabilität der Zellmembran, sowie durch Hemmung der Ca^{++}-Rückbindung in das sarkoplamatische Retikulum zustande kommen. MARTIN und SCHILD schließlich erklärten 1965, daß für die Oxytocineinwirkung ein eigener Oxytocinrezeptor notwendig sein soll.

Interessant in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von HAUSCHILD und MODERSOHN, die 1967 den Einfluß von α- und ß-Adrenergika sowie α- und ß-Adrenolytika auf die Oxytocinkontraktion am schwangeren Uterus von Mensch, sowie an nicht graviden Uteri von Kaninchen, Meerschweinschen und Ratten untersuchten.

1. Oxytocin erzeugte bei den Uruspräparaten von Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte immer eine Kontraktion, unabhängig von der Adrenalinwirkung auf den Uterus. Adrenalin konnte die Wirkung von Oxytocin durchbrechen, wenn Adrenalin schon vorher einen hemmenden Einfluß auf die Spontantätigkeit hatte, wie beispielsweise am Rattenuterus.

2. α-Sympatholytica hatten selbst keinen Einfluß auf die Oxytocinkontraktion. Wurden sie jedoch vor Adrenalin appliziert, so konnte jetzt Adrenalin in jedem Falle die Kontraktionen von Oxytocin lösen, oder verhindern, auch dann, wenn Adrenalin vorher nur exzitatorisch wirkte.

3. ß-Adrenolytika konnten die Oxytocinwirkung nicht verändern.

4. Durch Gabe eines ß-Adrenergikums bei bestehender Oxytocinkontraktion folgte in jedem Fall eine Lösung der Kontraktion. ß-Adrenergikumvorgabe verhinderte oder verzögerte die Oxytocinwirkung.

2.9. Einfluß von psychischen Faktoren

Aus zahlreichen Beobachtungen an vielen Säugetieren geht einwandfrei hervor (NAAKTGEBOREN und BONTEKOE, 1976), daß die Funktionen der weiblichen Fortpflanzungsorgane nicht nur endogen gesteuert werden, sondern auch von

verschiedenen exogenen Faktoren wie z.B. Streß wesentlich beeinflußt werden können. Im folgenden sollen nun die psychogenen Einflüsse auf den Verlauf und das Ergebnis der Gravidität und auf den Geburtsablauf untersucht werden.

Unzählige Beschreibungen in der alten geburtshilflichen Literatur berichten von Fehlgeburten, die durch seelische Einflüsse hervorgrufen worden sind. MAURICEAU schreibt 1683, daß es bei Frauen zu einer Fehlgeburt gekommen ist, infolge von Lärm durch Kanonen oder Donner. Es wird beschrieben, daß die Ehefrau des Grafen von Montery im Jahre 1674 abortierte, als sie hörte, daß der unbesiegbare König von Spanien mit seiner Armee die Stadt Brüssel belagere. BAKE gelangt 1806 zur Überzeugung, daß die empfindliche Frucht das unschuldige Opfer der seelischen Lage werden kann.

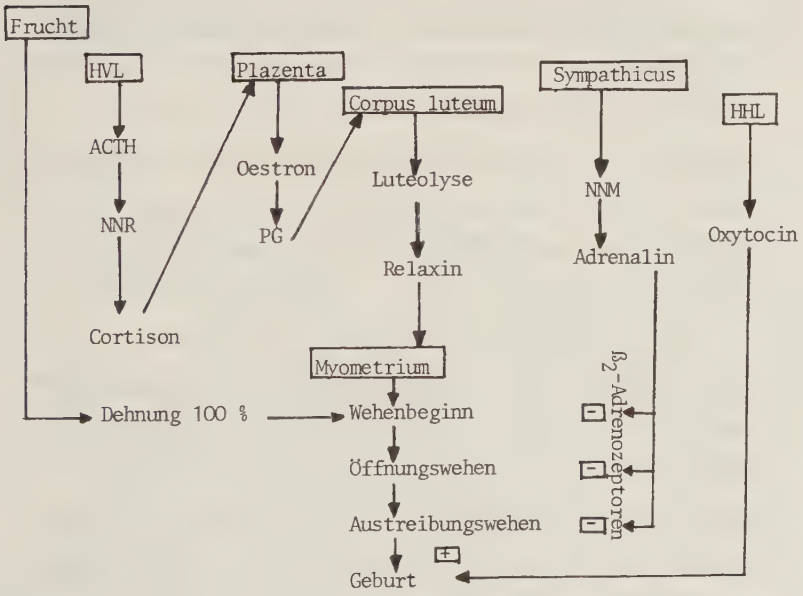
Auch neuere Untersuchungen bei verschiedenen Tierarten haben zum Ergebnis, daß die Gravidität durch Streß sehr ungünstig beeinflußt werden kann. So stellten BLOCH und RIPPMANN 1968 bei Mäusen fest, daß verschiedene Streßstimuli wie z.B. Lärm, Immobilisierung, erzwungenes Schwimmen bis zur Erschöpfung, "Crowding", vor der Nidation erheblich niedrigere Graviditätsraten ergaben, als dies bei Streß nach der Nidation oder gar bei ungestreßten Tieren der Fall war.

Unzählige Autoren berichten, daß Streß während der Gravidität zum Absterben des Feten führt, so z.B. EUKER und RIEGLE (1973) bei der Ratte, MYKOTOWYCZ (1960) beim Kaninchen, SODERBERG (1953) bei der Katze.

Ebenso ist bei vielen Säugern bekannt, daß es, ausgelöst durch psychogene Faktoren, zu einer Unterdrückung der Geburt bzw. zu einer Verzögerung des Geburtsablaufes kommt. Dieses biologisch tieffundierte Phänomen wird beispielsweise 1970 von NAAKTGEBOREN und SLIJPER beim Meerschweinchen, 1971 von CARTER, NAAKTGEBOREN und VAN-ZON-VAN WAGTENDONK beim Kaninchen, 1967 von NAAKTGEBOREN bei der Katze und 1975 von NAAKTGEBOREN und RIDDER beim Hund beschrieben. Auch in den Versuchen von NEWTON, FOSHEE und NEWTON (1966 a,b) wurde der Einfluß von Störungen bei Mäusen auf den Ablauf der Geburt einwandfrei klargemacht. Vom Pferd sind so viele Beispiele vom Unterdrücken der Geburt bekannt, daß diese Art musterhaft für dieses Verhalten ist (NAAKTGEBOREN und BONTEKOE, 1976). Die bei Pferden sehr rasch ablaufende Geburt beginnt fast immer dann, wenn sich die Tiere unbeobachtet glauben.

Daß die Wiederkäuer den Geburtsablauf infolge Beunruhigung hinauszögern können, wurde von RÜSSE 1965 beobachtet. Ein, in den unter äußerster Ruhe gehaltenen Geburtsstall springender und bellender Hund erschreckte die gebärende Kuh derart, daß sie aufsprang und sehr

unruhig war. Die Bauchpressentätigkeit setzte schlagartig aus. Eine Beeinträchtigung der Wehenzahl wurde nicht festgestellt, jedoch wurde die Wehenqualität deutlich geringer. Die Geburt wurde dann 60 Minuten nach diesem Zwischenfall beendet. Ähnlich äußern sich FRASER (1968) beim Wiederkäuer, sowie NAAKTGEBOREN und STEGMANN (1968) beim Schaf. Nach RÖSSE (unveröffentlicht) stellt sich die Steuerung des Geburtsgeschehens wie folgt dar.



Die Motilität des Myometriums wurde bezüglich der Wirkung der Catecholamine in einem vorigen Kapitel abgehandelt; sie soll jedoch noch einmal unter dem Einfluß

psychogener Faktoren beleuchtet werden. Beim nichtträchtigen Schaf, wo die Uterustätigkeit sehr groß ist, kommt es im Östrus (Östrogendominanz) wegen Streßstimuli zu einer totalen Inhibition der Aktivität des Uterus. Am 13. Zyklustag (Progesterondominanz) wurde der entgegengesetzte Effekt festgestellt (NAAKTGEBOREN, VAN DER WEYDEN, KLOPPER, KROON, SCHOOF und TAVERNE, 1973). Während der Gravidität wird von NAAKTGEBOREN, KRON und SCHOOF (1975) beim Kaninchen nach Streß eine Zunahme der Aktivität des vormals ruhigen Uterus festgestellt. Während der Geburt kann Streß, Angst, Spannung beim Menschen einen wehenhemmenden Effekt ausüben (FRIEDMANN, 1974).

Ähnliche Erfahrungen machten RÜSSE (1965) beim Rind, CARTER, NAAKTGEBOREN und VAN-ZON-VAN WAGTENDONK (1971) beim Kaninchen und NAAKTGEBOREN und BONTEKOE (1976) beim Schaf.

Da Streß eine erhöhte Sympathicusaktivität hervorrruft, sind RÜSSE (1965) und NAAKTGEBOREN und BONTEKOE (1975) der Meinung, daß die gefundenen Einflüsse von Streß auf die Motilität des Uterus auf eine erhöhte Ausschüttung von Catecholaminen zurückzuführen sind. Die Effekte von Streß auf die Uterusmotilität wurden mittels Dauerkatheder verabreichtem Adrenalin von BONTEKOE, BLAEQUERE, NAAKTGEBOREN, DIELEMANN und WILLEMS (1976) beim Schaf und Kaninchen nachgeahmt. Durch adrenerge Blocker konnte

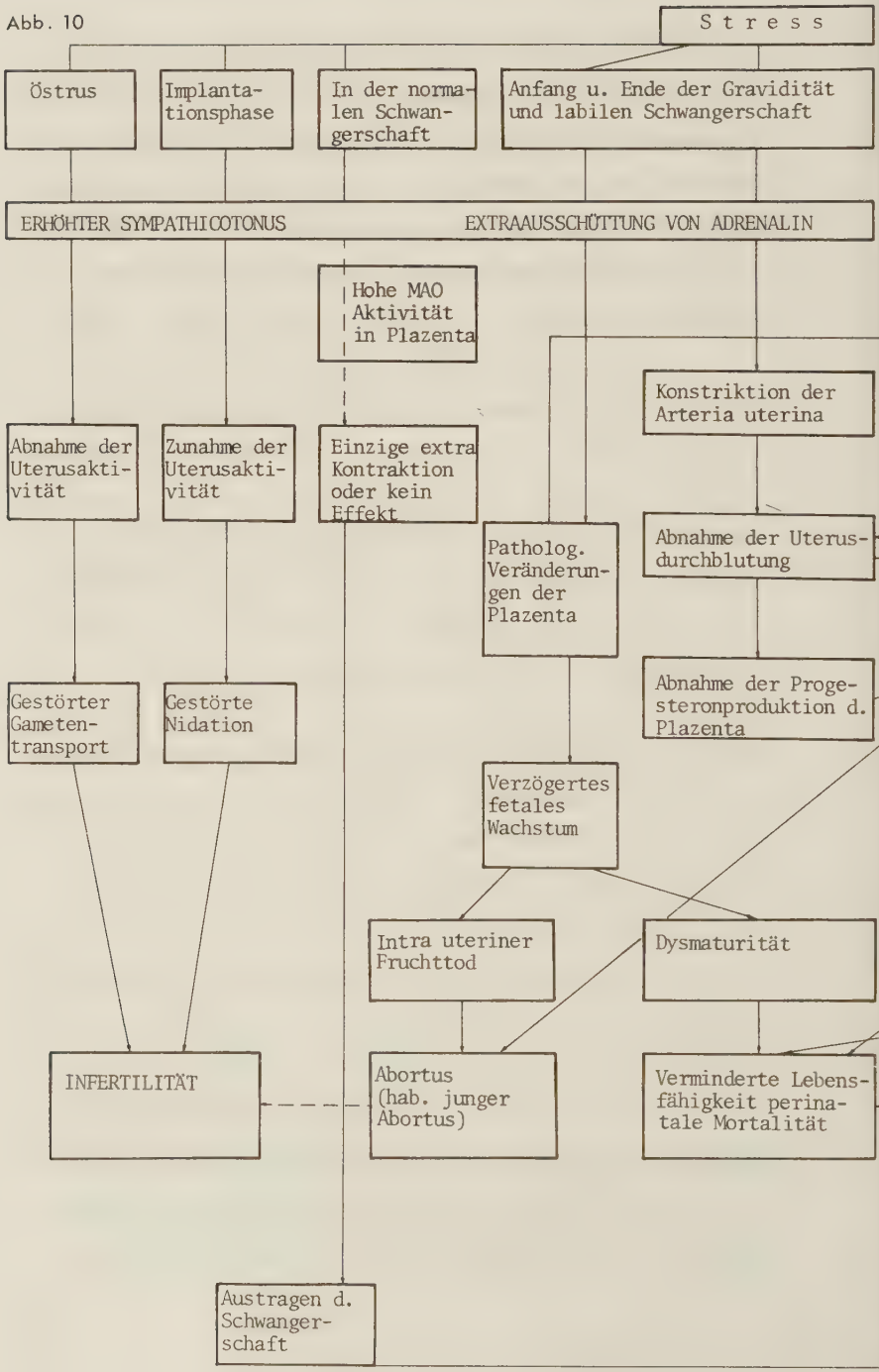
den Effekten von Adrenalin vorgebeugt werden. ADAMSONS, MÜLLER-HEUBACH und MYERS stellten 1971 bei hochträchtigen Rhesusaffen fest, daß Adrenalin die Kontraktilität fördert, und daß dies durch einen α -Blocker unterbunden werden kann. Es kann also sowohl der hemmende, als auch der aktivierende Effekt von Streß durch Adrenalin nachgeahmt werden.

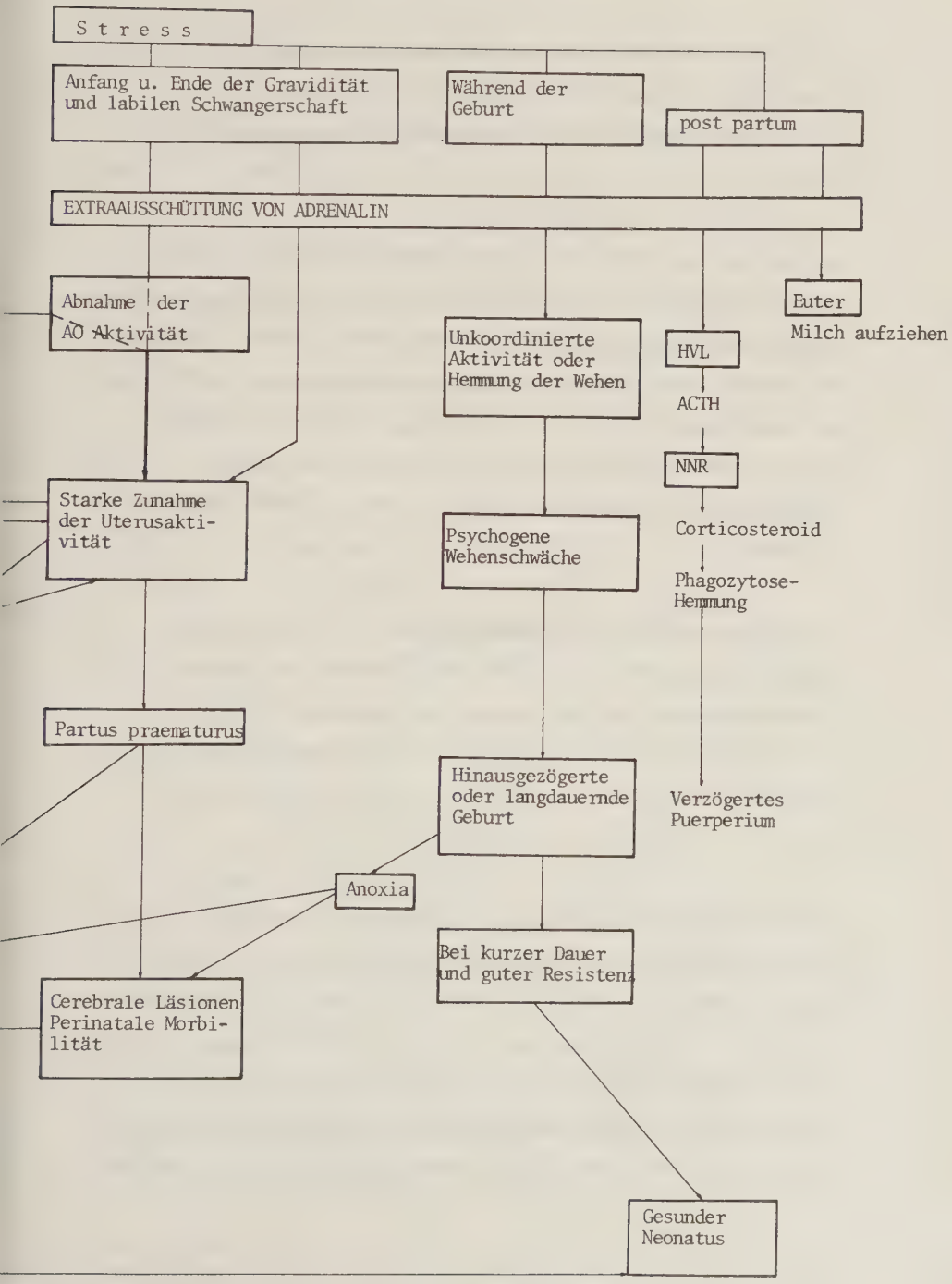
2.10. Streß, Adrenalin - Einfluß auf das reproduktive Geschehen

In der folgenden Übersicht Abb. 10 (NAAKTGEBOREN, BONTEKOE, 1976) werden die funktionellen Zusammenhänge des reproduktiven Geschehens bezüglich eines erhöhten Sympathicotonus dargestellt.

Wie aus der Abbildung zu entnehmen ist, setzen Streßsituationen die weiblichen Fortpflanzungsleistung herab. Diesem biologischen Phänomen messen NAAKTGEBOREN und BONTEKOE (1976) viele Bedeutungen bei. Einmal würden streßvolle Situationen für die Mutter in punkto Schwangerschaft und Aufzucht von Jungen eine so schwere Aufgabe sein, daß die Mutter selbst und deswegen auch die Nachkommenschaft daran zugrunde gehen könnten. Wird einer Schwangerschaft durch psychogene Infertilität vorgegeugt oder jene durch psychogenes Verwerfen abgebrochen, so hat das weibliche Tier ohne Junge bessere Chancen, die schwierigen und streßvollen Zeiten zu

Abb. 10


Stress
Östrus
Implantationsphase
In der normalen Schwangerschaft
Anfang u. Ende der Gravidität und labilen Schwangerschaft
ERHÖHTER SYMPATHICOTONUS
EXTRAAUSSCHÜTTUNG VON ADRENALIN
Hohe MAO Aktivität in Plazenta
Konstriktion der Arteria uterina
Abnahme der Uterusaktivität
Zunahme der Uterusaktivität
Einzige extra Kontraktion oder kein Effekt
Pathолog. Veränderungen der Plazenta
Abnahme der Uterusdurchblutung
Gestörter Gametentransport
Gestörte Nidation
Abnahme der Progesteronproduktion d. Plazenta
Verzögertes fetales Wachstum
Intra uteriner Fruchttod
Dysmaturität
INFERTILITÄT
Abortus (hab. junger Abortus)
Verminderte Lebensfähigkeit perinatale Mortalität
Austragen d. Schwangerschaft


Stress
Anfang u. Ende der Gravidität und labilen Schwangerschaft
Während der Geburt
post partum
EXTRAAUSSCHÜTTUNG VON ADRENALIN
Abnahme der AO Aktivität
Euter
Milch aufziehen
Unkoordinierte Aktivität oder Hemmung der Wehen
HVL
ACTH
NNR
Corticosteroid
Phagozytose-Hemmung
Starke Zunahme der Uterusaktivität
Psychogene Wehenschwäche
Partus praematurus
Hinausgezögerte oder langdauernde Geburt
Verzögertes Puerperium
Anoxia
Bei kurzer Dauer und guter Resistenz
Cerebrale Läsionen Perinatale Morbilität
Gesunder Neonatus

überleben. Dahinter steckt eine gewisse arterhaltende Bedeutung, da in der nächsten Saison unter günstigeren Bedingungen an der Fortpflanzung wieder teilgenommen werden kann.

Zum anderen kommt es zu einer Art Selbstregulation der Populationgröße in Abhängigkeit von der sozialen Rangordnung des Muttertieres durch Mortalität und Resorption der Feten. Streß ruft bei einer niederen Stellung in der Rangordnung besonders in dichten Ansiedlungen eine erhöhte prä- und perinatale Mortalität hervor. Weibchen mit hoher Rangordnung bringen im Mittel mehr Junge zur Welt.

Eine weitere biologische Bedeutung kann in der streßbedingten Wehenschwäche gesehen werden. Durch ein Nachlassen der Wehen ist das Muttertier imstande zu fliehen, um sich und die Jungen in Sicherheit zu bringen; dann können die Jungen in aller Ruhe zur Welt gebracht werden.

Die Funktion der Catecholamine in Streßsituationen reicht also weit über die bloße Kreislaufregulation oder Blutzuckerbereitstellung etc. hinaus.

Die Bestimmung der vegetativen Reaktionslage beim Rind während der Gravidität und Geburt ist außerordentlich schwierig (RÜSSE, 1965). Die Schwierigkeiten, die der

qualitativen Erfassung der vegetativen Reaktionslage beim Tier entgegenstehen, werden während der Gravidität noch dadurch vermehrt, daß ein deutliches Überwiegen des sympathisch-ergotrop-adrenergischen Systems oder des parasympathisch-trophotrop-cholinergischen Systems im vegetativen Fließgleichgewicht in reiner Form wohl kaum vorkommt. Es kann also nur das außerordentliche Verhältnis der beiden Systeme zueinander gedeutet werden. Eine große Anzahl von Autoren (Literatur ausführlich bei RÜSSE, 1965) gelangte zu der Überzeugung, daß die Gravidität mit einer Leistungssteigerung des sympathischen Systems einhergeht. Andere Autoren glauben annehmen zu können, daß in der Gravidität das parasympathische System vorherrsche. Eine dritte Gruppe vertritt die Ansicht, daß eine erhöhte Aktivität beider Systeme des vegetativen Nervensystems die Trächtigkeit steuere.

Zur Bestimmung der vegetativen Reaktionslage vor der Geburt wählte RÜSSE (1965) als Parameter den K/Ca-Quotienten und zusätzlich das Albumin-Globulin-Verhältnis. Ein ansteigender K/Ca-Quotient im Blutserum spricht für eine Aktivitätssteigerung des sympathisch-ergotrop-adrenergischen-Systems, ein abfallender für eine solche des parasympathisch-trophotrop-cholinergischen-Systems.
Die Beziehung der Serum-Eiweiß-Konzentrationen zur vegetativen Reaktionslage interpretiert ARTNER (1960) beim Menschen in der Art, daß eine relative Abnahme des Serumalbumins für eine Sympathikotonie, ein relatives Ansteigen

des Serumalbumins für eine Parasympathikotonie spricht.

Danach ergibt sich vor der Geburt im Zeitraum der Geburtsauslösung beim Rind eine Dominanz des sympathischen Systems. Während der Geburt erfolgt dann beim Übergang von der Latenzphase zur aktiven Phase eine Umschaltung des vegetativen Systems auf parasympathische Dominanz (RÜSSE, 1965).

Für den Geburtsbeginn und den Geburtsablauf ist die vegetative Reaktionslage des Muttertieres von Bedeutung, da das sympathische und das parasympathische System in die Tonussteuerung des Myometriums eingreifen (RÜSSE, 1965). So unterscheidet RÜSSE (1965) 3 verschiedene Verlaufsformen der Normalgeburt, nämlich die vegetativ ausgeglichene, die parasympathikotone und die sympathikotone Geburt.

Bei vegetativer Eutonie also optimaler physiologischer Situation ergibt sich die Tonustiefstellung im Myometrium nach Ablauf der normalen Trächtigkeitsdauer. Die dann notwendige Stabilisierung des Uterustonus tritt dann, sobald eine Aktivierung des parasympathischen Systems im Tag-Nacht-Rhythmus zustande kommt, ein. Daher liegt der Wehenbeginn bei normalen Geburten in der Regel in einer ruhigen Situation, z.B. nach Fütterung oder Stallarbeit. Die Dauer und Funktion der passiven, als auch

der aktiven Phase ist ausgewogen.

Bei Dominanz des parasympathischen Systems kommt es im Myometrium zu einer Verstärkung der tonussteigernden Impulse (RÜSSE, 1965). Dadurch wird die Tonustiefstellung zu Geburtsbeginn hinausgezögert, und es kommt zum Überschreiten des Abkalbetermines. Die passive Phase der Geburt ist sehr kurz, da infolge parasympathischer Hypertonie die Tonustiefstellung sehr rasch einer Stabilisierung des Uterustonus weicht. Die Öffnung der Cervix in der passiven Phase ist somit mangelhaft. Die rasch einsetzende Wehentätigkeit ist deshalb nur von geringer Wirksamkeit. Der hohe Uterustonus und der dadurch bedingte größere Gewebewiderstand sowohl in der Cervix, als auch im Geburtsweg hemmen die Propulsion, wobei es in der Regel zu erhöhten Schmerzzuständen kommt. Es kommt zur Verlängerung der Austreibungsphase.

Dominanz des sympathischen Systems in der vegetativen Reaktionslage des Muttertieres löst im Myometrium eine Tonustiefstellung aus (RÜSSE, 1965). Der Geburtsbeginn kann daher vor dem zu erwartenden Abkalbetermin eintreten. Die passive Phase der Geburt dauert länger, der Wehenbeginn wird hinausgezögert. Die nur langsam einsetzenden und schwachen Wehen verzögern die Öffnungsvorgänge in der aktiven Phase der Geburt. Der niedrige

Tonus der glatten Muskelzellen hat im Geburtsweg einen geringeren Gewebewiderstand zur Folge, so daß es nach Anlaufen der Bauchpressentätigkeit zu einer schnellen Fruchtexpulsion kommt.

Wie aus der Literatur hervorgeht, sind die Catecholamine wesentliche Faktoren der Steuerung von Tonus und Motilität des Myometriums. Zentrale Bedeutung erfahren die Catecholamine somit auch im Ablauf der Geburt. Es ist nun die Aufgabe, eine quantitative Bestimmung der Catecholamine im Urin des Rindes während der Geburt durchzuführen.

3. Material und Methodik

Bei den Versuchstieren handelte es sich um 15 Rinder der Rasse Deutsches Fleckvieh und um ein Rind der Rasse Deutsche Schwarzbunte. Fast alle Tiere waren primipar. Bei einem Teil der Tiere, sie wurden eigens für Versuchszwecke gekauft, bestand bis zu ihrem Abkalbetermin eine gewisse Gewöhnungszeit an ihre neue Umgebung. Das gleiche galt für einen Teil der Patienten, da sie in die Klinik zur Geburtsüberwachung eingeliefert worden waren. Der Rest hingegen befand sich bereits in der Geburt bei seiner Einlieferung.

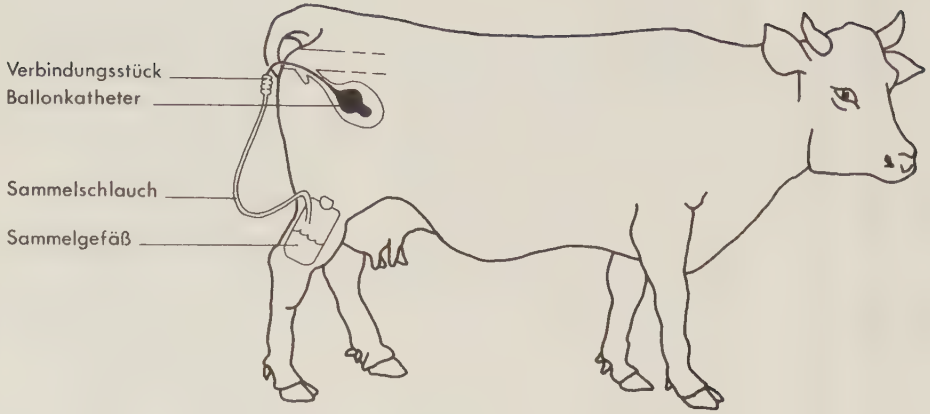
Von allen Tieren wurde im Zeitraum der Geburt Urin mittels eines Dauerkatheters gesammelt. Zusätzlich wurde einige Tage vor und/oder nach der Geburt eine Harnkollekte durchgeführt. Im Durchschnitt dauerte die Harnkollekte pro Tier 6 Stunden.

Als Dauerkatheter fand ein sog. "Rüsch-Gold-Ballon-Katheter" Verwendung, der jeweils vor dem Einsetzen sterilisiert wurde. Zum leichteren Einführen in die Urethra versteifte eine Seminette in Form eines Mandrins den Katheter. Das Einführen erfolgte meist mit Spekulum unter Sichtkontrolle; dabei wurde jeweils auf sauberes Vorgehen geachtet. Nachdem der Katheter den Scheitel der Harnblase passiert hatte, wurde er mittels eines aufblasbaren Ballons fixiert. Der Ballon, der über einen zweiten separaten Zulauf mittels einer Spritze mit 30 -

50 cm^3 Wasser gefüllt wurde, dichtete neben der Fixation zusätzlich die Blase nach außen hin ab. Der Katheter blieb während der Geburt in unveränderter Lage in der Blase eingeführt. Ein Zwischenstück verband den Katheter mit einem Sammelschlauch, der in einem Sammelgefäß endete. Das Gefäß wurde am linken oder rechten Unterschenkel der Hintergliedmaße mit breiten Klebestreifen befestigt. Dadurch konnte auf Zwangsmaßnahmen wie z.B. die Fixierung in einem Zwangsstand verzichtet werden; das Tier war in seiner Bewegungsfreiheit nicht eingeengt (vergl. Abb. 11). Nun folgte die eigentliche Harnkollekte: Sie wurde der jeweiligen Situation angepaßt in Zwischenräume unterteilt, die von einer halben Stunde bis zu 2 Stunden dauerten. Dabei wurde auf vollständige Entleerung der Harnblase geachtet. Bis auf eine kleine Restmenge floß der Urin kontinuierlich aus der Harnblase ab. Am Ende jeder Sammelperiode erfolgte die vollständige Entleerung der Harnblase. Dies geschah durch leichten Zug am Katheter, der eine Kontraktion der Blase auslöste. Durch Laparotomie, durchgeführt bei allen Kaiserschnittkühen, konnte in jedem Falle eine vollständige Entleerung der Harnblase ermittelt werden.

Äußerst genau im Zusammenhang der Harnkollekte wurde der Urin im Sammelgefäß auf einen pH-Wert von 2 - 4 eingestellt, da die Catecholamine und deren Metaboliten im alkalischen Bereich relativ instabil sind. Zum Ansäuern

Abb. 11 HARNKOLLEKTE



fand 37%ige HCL in einem Tropffläschchen Verwendung. Die Kontrolle erfolgte mit Spezialindikatorpapier der Firma Merck. Zu diesem Zwecke wurden einige Tropfen Urin aus dem Sammelgefäß entnommen. Eine kleine Flüssigkeitssäule Urin im Sammelschlauch verhinderte den Rückstau von aetzenden HCl-Dämpfen in die Harnblase des Tieres.

Sofort nach Beendigung der einzelnen Sammelperioden wurden folgende Daten bezüglich des Urins in einem Fallprotokoll festgehalten (vergl. Fallprotkoll): Menge des Urins, Dauer der Kollekte, eingestellter pH-Wert am Ende der Kollekte, spezifisches Gewicht des Urins. Danach wurde der Urin der weiteren Untersuchung im Labor zugeführt oder bis zu seiner Untersuchung tiefgefroren. Eine derartige Aufbewahrung dauerte längstens 2 Wochen.

Nach Abschluß der Harnkollekte wurde bei jedem Tier eine Cystitisprophylaxe durchgeführt. Dazu wurden entweder Borgal®, Polycillin-Suspension®, Supronal® oder Cysto-Myacine® über den Dauerkatheter in die Blase instilliert. Danach wurde, wiederum mit Hilfe einer Spritze, das im Ballon des Dauerkatheters befindliche Wasser abgesaugt und der Katheter entfernt. Eine, 4 Tage nach Antibiotikainstillation, vorgenommene Urinentnahme mit anschließender bakteriologischer Untersuchung diente der Überprüfung der Cystitisprophylaxe.

Neben dem bereits erwähnten ersten Fallprotokoll wurde für jedes Tier ein weiteres Fallprotokoll angelegt, das neben allgemeinen Angaben zum Tier auch spezielle Angaben zu den einzelnen Sammelperioden enthält. Zur Veranschaulichung seien vom Tier V die beiden ausgefüllten Fallprotokolle aufgeführt.

3.1. Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin

Die quantitative Bestimmung der Catecholamine wurde nach einer von BIO-RAD entwickelten Methode durchgeführt. Die von* BIO-RAD-LABORATORIES verwendete Literatur wird in einem gesonderten Anhang des Literaturverzeichnisses aufgeführt. Methoden zur Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin wurden bereits um 1950 beschrieben (BIO-RAD-LABORATORIES, 1978, Arbeitsanleitung Catecholamine).

Nach einer von BIO-RAD (BIO-RAD-LABORATORIES, Arbeitsanleitung Catecholamine) entwickelten Isolierungsmethode zur Adsorption der Catecholamine mittels Ionenaustauschern erfolgte die quantitative Bestimmung fluorometrisch nach der Trihydroxyindol-Reaktion (siehe auch WERNER, 1975).

*(BIO-RAD-LABORATORIES, Dachauerstr. 364, 8000 München 50)

F A L L P R O T O K O L L

Tier I

Klinik - Nr. 14

Kuh OM-Nr.: 302249 Rasse: DFV Alter: 2 1/2 J.

wievielte Geburt: 1. Gewicht: 550 kg

Geburt am: 11.1.80 Uhrzeit: 12³⁰ Tierarzt: Dr. Schebitz

errechneter Geburtszeitpunkt: 5.1.80 = 285. Tag

Abweichung vom errechneten Geburtszeitpunkt: 6 Tage

Gewicht Kalb: 42 kg ♂ Leben des Kalbes: ja

Geburtsverlauf: Normalgeburt Spontangeburt

Schwergeburt : Zughilfe 2 Mann

Geburtshelfer.....kp Zugkraft

Sectio caesarea

Fetotomie

Geburtsstörungen: seitens des Muttertieres: -

.....

seitens des Kalbes: -

.....

Nachuntersuchung: (Geburtsverletzungen etc.) Schleimhaut einriß i. Vagina

Besonderheiten: (andere Erkrankungen) -

Medikamente: 10 l Fruchtwasserersatz

Blasensprung: 8⁰⁰

Geburt: 12³⁰

	Beginn	Ende	Zeit min.	pH	Menge ml	spez. Gewicht	A µg	NA µg	Meta µg	VAM mg	A /Std. µg	NA /Std. µg	Meta /Std. µg	VAM /Std. mg
V1	8 50	10 50	120	2,5	575	1038	4,77	83,39	218,5	0,12	2,39	41,7	109,25	0,06
V2	10 50	12 00	70	3,0	125	1040	7,46	23,64	57,5	0,36	6,39	20,26	49,29	0,31
V3	12 00	13 00	60	2,5	330	1030	17,02	63,00	132,0	1,44	17,02	63,0	132,0	1,44
V4	13 00	15 00	120	2,5	310	1038	19,32	54,39	86,8	0,57	9,67	27,2	43,4	0,28

Kontrollharn: Catecholamine frei 34,53 µg/l / Soll: 40,0 µg/l ± 12 | Metanephrin 720 µg/l / Soll: 0,8 mg/l ± 0,3 | Vanillinmandelsäure 13,9 mg/l / Soll: 17,3 mg/l ± 4,5

Blasensprung: 8 00

Geburt: 12 30

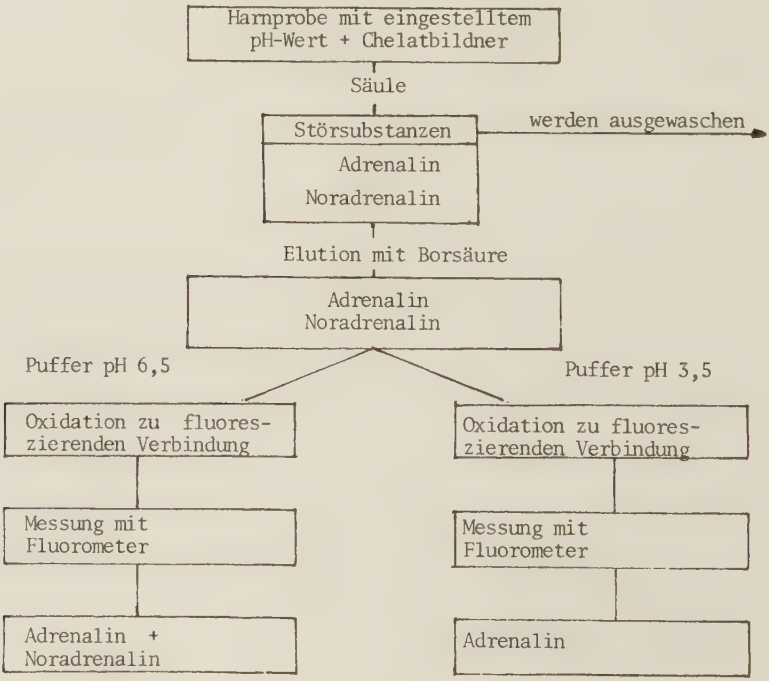
Nachbehandlung: 20 ml Borgal

BU Harn: unauffällig

1. Lärm im Stall, Umlegen des Tieres in anderen Stall
2. Ruhe, kein Pressen
3. Geburt (30 min. Vorbereitung, Fruchtwasserersatz, 15 min. Zughilfe, 15 min. nach der Geburt)
4. nach der Geburt, Tier liegt

Die von der Ionenaustauschersäule adsorbierten Catecholamine werden mit saurer Lösung eluiert und mit Kaliumhexacyanoferrat zu den entsprechenden Adrenochromen oxidiert. Mit alkalischer Ascorbinsäurelösung werden diese fluoreszierenden Verbindungen stabilisiert und anschließend fluorometrisch gemessen.

Zur differentiellen Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin (nach BIO-RAD-LABORATORIES, Arbeitsanleitung Catecholamine) wird die pH-Abhängigkeit der Oxidation mit Kaliumhexacyanoferrat herangezogen. Das Prinzip stellt sich dabei wie folgt dar:



Die Messung erfolgt in einem Spektral oder Filterfluorometer (Anregungswellenlänge 405 nm, Emmissionswellenlänge 520 nm). *

Die Bestimmung der Catecholamine wurde dann nach obigem Prinzip, jedoch in abgewandelter Form durchgeführt.**

Statt der Oxidation bei pH 6,5 und pH 3,5 wird, wie es zur Zeit im Labor von Prof. Schiefelbein geschieht, nur bei pH 6,5 oxidiert. Die differentielle Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin, man findet sie so ebenfalls in der Arbeitsanleitung Catecholamine, BIO-RAD-LABORATORIES, 1969 beschrieben, geschieht dann durch die Messung bei verschiedenen Wellenlängen. Dabei unterscheidet man ein sog. SET 1, bei dem die Anregung bei 405 nm und die Fluoreszenz bei 495 nm und ein sog. SET 2, bei dem die Anregung bei 436 nm und die Fluoreszenz bei 520 nm erfolgt.

* Ich hatte Gelegenheit, der Bestimmung der Catecholamine nach obigem Prinzip im Labor von Herrn Prof. Gries beizuwohnen. Für den dabei gewonnenen Einblick möchte ich ihm an dieser Stelle danken. Besonderer Dank in diesem Zusammenhang gilt auch Herrn Dr. Lorenz für seine tatkräftige Unterstützung

** Hierfür gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Schiefelbein, dem Leiter der Abteilung für Klinische Chemie am Deutschen Herzzentrum in München.

Für die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin sind folgende Testkomponenten notwendig:

Reagenz A	0,1%ige Na_2-EDTA-Lösung (2,686 mmol/l)
Reagenz B	0,5 N Natriumhydroxidlösung (0,5 mol/l)
Reagenz C	4%ige Borsäurelösung (0,647 mol/l)
Reagenz 1	Phosphat-Puffer (1,0 m, pH 6,5)
Reagenz 2	0,25%ige Zinksulfatlösung (8,690 mmol/l)
Reagenz 3	0,25%ige Kaliumhexacyanoferratlösung (7,590 mmol/l)
Reagenz 4	Ascorbinsäure kristallin
Reagenz 5	20%ige Natriumhydroxidlösung(5,0 mol/l)
Reagenz 6	*Acetat-Puffer (1,0 m. pH 3,5)
Standard-Lösung NA	Noradrenalin (100 µg/ml ≙ 0,591 mmol/l) in 1%iger Salzsäure (0,274 mol/l) Lagerung bei +2-8°C
Standard-Lösung A	Adrenalin (100 µg/ml ≙ 0,546 mmol/l in 1%iger Salzsäure (0,274 mol/l) Lagerung bei +2-8°C
und	Kationenaustauscher-Chromatographiesäulen

Zusätzlich erforderlich:

0,1 n Salzsäure p.a.

Konz. Salzsäure p.a.

*Reagenz 6 ist nur zur differentiellen Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin bei verschiedenen pH-Werten notwendig.

An besonderen Geräten sind erforderlich:

Mischer	
Fluorometer	Spektral- oder Filterfluorometer (Anregungswellenlänge 405 nm bzw. 435 nm, Emmissionswellenlänge 495 nm bzw. 520 nm.
pH-Meter	Meßgenauigkeit $\pm$ 0,05
Wasserbad	100°C
Säulenständer	z.B. BIO-RAD-Säulenständer für 10 bzw. 50 Bestimmungen.

Die Probensammlung erfolgt bei einem pH-Wert von 3 - 4. Zur Konservierung darf keine Borsäure verwendet werden. Catecholamine sind unter einem pH-Wert von 5 stabil. Bei Bestimmung der freien Catecholamine sollte beachtet werden, daß unterhalb eines pH-Wertes von 3 eine spontane Hydrolyse nicht ausgeschlossen werden kann. Bei der Bestimmung der Gesamtcatecholamine (freie Catecholamine und die an Glucuronsäure gebundenen Catecholamine) muß für die Bestimmung sowieso hydrolysiert werden.

Folgende Reagenzien müssen vorbereitet werden:

Ascorbinsäurelösung	Aus 1 g Ascorbinsäure (Reagenz 4) und 50 ml dest. Wasser eine 2%ige wässrige Lösung herstellen (0,114 mol/l) (erst kurz vor Gebrauch ansetzen)

NA-Standard-Arbeitslösung (2 µg/ml = 11,8 µmol/l)	1,0 ml Standard-Lösung NA und 4,0 ml 0,1 n Salzsäure in einen 50 ml-Meßkolben pipettieren und mit dest.Wasser bis zur Marke auffüllen (bei +2-8°C 10 Tage lang haltbar).
A-Standard-Arbeitslösung (2 µg/ml = 11,0 µmol/l)	1,0 ml Standard-Lösung A und 4,0 ml 0,1 n Salzsäure in einem 50 ml-Meßkolben pipettieren und mit dest. Wasser bis zur Marke auffüllen (bei +2-8°C 10 Tage lang haltbar).

Die internen Standards wurden folgendermaßen angesetzt:

a) Ca. 50 ml unhydrolisierten Normalharn filtrieren.

b) In fünf 50 ml Bechergläser je 5,0 ml Normalharn aus Schritt a) sowie folgende Mengen an Standard-Arbeitslösung NA bzw. A pipettieren:
Standard 0 : 0 ml Standard-Arbeitslösung (≙ 0 µg)
Standard 1 : 0,45 ml Adrenalin-Arbeitslösung (≙ 0,9 µg A)
Standard 2 : 1,35 ml Adrenalin-Arbeitslsg. (≙ 2,7 µg A)
Standard 3 : 0,45 ml Noradrenalin-Arbeitslsg. (≙ 0,9 µg NA)
Standard 4 : 1,35 ml Noradrenalin-Arbeitslsg. (≙ 2,7 µg NA)

c) Zu jeder Standardlösung 15 ml Reagenz A geben und gut mischen.

d) Den pH-Wert jeder Standardlösung durch tropfenweise Zugabe von Reagenz B auf 6,5 ± 0,05 einstellen (pH-Meter verwenden)

e) Die Lösung bis zu Schritt 5 der Testdurchführung beiseite stellen.

Die Bestimmung der Freien- und Gesamt-Catecholamine unterscheidet sich nur im Schritt 1 der Testdurchführung. Anschließend sind die einzelnen Arbeitsschritte identisch.

Im vorliegenden Falle wurden die Gesamt-Catecholamine bestimmt:

Arbeitsschritte:

1.1. Freie Catecholamine

10 ml der vorbereiteten 24 h-Harnprobe filtrieren oder zentrifugieren und 5,0 ml des klaren, unhydrolisierten Harns in ein 50 ml-Becherglas pipettieren. Zu Schritt 2 übergehen.

1.2. Gesamt-Catecholamine

10 ml der vorbereiteten 24 h-Harnprobe filtrieren oder zentrifugieren und 5,0 ml des klaren, unhydrolisierten Harns in ein Reagenzglas pipettieren. Tropfenweise konzentrierte Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 0,5 - 1,0 zufügen, das Reagenzglas lose verschließen und 20 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad stellen. Die Probe rasch auf Raumtemperatur abkühlen und in ein 50 ml-Becherglas bringen. Zu Schritt 2 übergehen.

2. In jedes Becherglas 15 ml Reagenz A pipettieren und gut mischen.

3. Den pH-Wert jeder Probe durch tropfenweise Zugabe von Reagenz B auf 6,5 ± 0,05 einstellen (pH-Meter verwenden!).

4. Für jede Probe und jeden Internen Standard eine Ionenaustauschersäule vorbereiten.
Die Säulen schütteln, um das Harz zu resuspendieren. Das Harz unter Vermeidung von Luftblasen absetzen lassen; zuerst die Kappen, dann die Spitzen entfernen und im BIO-RAD Säulenständer vollständig auslaufen lassen.

5. Jede Probe aus Schritt 3 sowie die Internen Standards auf die entsprechenden Säulen bringen und vollständig auslaufen lassen. Zweimal durch Auffüllen der Säulen mit dest. Wasser nachwaschen.
Eluate verwerfen.

6. Jede Säule auf ein entsprechend beschriftetes Reagenzglas setzen. In jede Säule 7,5 ml Reagenz C pipettieren, Eluate sammeln und gut mischen.

   Zu beachten: Die Testdurchführung kann nach diesem Schritt unterbrochen werden. Die Proben können bei +2-8°C bis zu 96 Stunden lang aufbewahrt werden.

7. Die Eluate aus Schritt 6 in eine Proben- und Leerwert-Reihe teilen. Dazu aus jedem Glas 3,5 ml in zwei neue, entsprechend beschriftete Reagenzgläser pipettieren.

8. In alle Gläser (Proben, Standards und Leerwerte) je 1,0 ml Reagenz 1 und 200 ul Reagenz 2 pipettieren. Gut mischen.

9. Die vorbereitete 2%ige Ascorbinsäurelösung mit Reagenz 5 im Volumenverhältnis 2 : 9 mischen:

   2 Volumenteile 2%ige Ascorbinsäurelösung
   + 9 Volumenteile Reagenz 5

   Diese alkalische Ascorbinsäurelösung ist nur 20 Minuten lang stabil und muß daher stets frisch bereitet werden.

10. In alle Gläser für die Leerwerte (Proben- und Standard-Leerwerte) je 1,0 ml alkalische Ascorbinsäurelösung aus Schritt 9 und 200 µl Reagenz 3 pipettieren. Gut mischen und bis zur Messung beiseite stellen.

11. Zu beachten: Schritt 11 muß in genauen Zeitintervallen durchgeführt werden (z.B. können bei einem Intervall von 15 Sekunden maximal 8 Proben innerhalb von 2 Minuten bestimmt werden)!

In die Gläser für die Proben und Standards in Abständen von 15 Sekunden je 200 µl Reagenz 3 pipettieren und mischen (leichte Gelbfärbung der Lösungen).

Genau 2 Minuten nach Zugabe von Reagenz 3 in das erste Glas wieder im gleichen Zeitintervall je 1,0 ml alkalische Ascorbinsäurelösung zugeben. Gut mischen.

Die nun gebildete fluoreszierende Verbindung 3, 5, 6-Trihydroxy-1-methyl-indol ist nur 20 Minuten lang stabil.

Die fluorometrische Messung muß daher in diesem Zeitraum erfolgen!

Messung:

Jede Probe, jeder Standard und jeder Leerwert (von Probe und Standard) werden nun in einem Fluorometer bei SET 1 und SET 2 gemessen.

SET 1 :	Anregung	: 405 nm
	Fluoreszenz	: 495 nm
	Chininsulfat	: 6 µg/ml
	Verstärkung	: 8 x 10 = 30 Fl. Emission
SET 2 :	Anregung	: 436 nm
	Fluoreszenz	: 520 nm
	Chininsulfat	: 60 µg/ml
	Verstärkung	: 8 x 10 = 30 Fl. Emission

Die angegebenen Werte der Verstärkung und die dann eingestellten 30 Einheiten Emission sind gerätspezifische Angaben und beziehen sich auf das von mir benützte Gerät. An dieser Stelle sei nochmals Herrn Prof. Schiefelbein für die Überlassung des Fluorometers gedankt.

Alle gemessenen Werte der Proben, Standards und Leerwerte werden in einem Protokoll festgehalten.

Für die Eichkurve ergab sich dabei folgende Auswertung:

Von allen gemessenen Standard-Werten (das gleiche gilt auch für die Proben-Werte) werden die zugehörigen Leerwerte subtrahiert, um die relativen Netto-Fluoreszenzwerte zu erhalten.

In einem linearen Koordinatensystem werden die relativen Netto-Fluoreszenzwerte der Standards S_0, S_1, S_2, S_3, S_4, gegen die bekannten Konzentrationen aufgetragen und durch die Punkte eine Gerade gelegt. Man erhält eine sog. interne Standardgerade (gestrichelte Gerade). Die korrigierte Standardgerade (durchgezogene Linie) erhält man durch eine Parallelverschiebung der Geraden durch den Koordinatenursprung. Der Unterschied der internen Standardgeraden und der korrigierten Standardgeraden liegt in der Konzentration an Catecholaminen im verwendeten Normalharn begründet.

Die Werte der Eichkurve werden nun für die Erstellung der Eichformel herangezogen, mit deren Hilfe nun die endgültigen Proben-Werte an Adrenalin und Noradrenalin bestimmt werden können.

Bei meiner Eichkurve ergaben sich folgende Werte:

S_0 ≙ 0 µg A bzw. NA / 5 ml Normalharngemisch ≙ 0 µg Abzw. NA / 100 ml Normalharn

S_1 ≙ 0,9 µg A / 5 ml Normalharn ≙ 18 µg A /100 ml Normalharn

S_2 ≙ 2,7 µg A / 5 ml Normalharn ≙ 54 µg A /100 ml Normalharn

S_3 ≙ 0,9 µg NA / 5 ml Normalharn ≙ 18 µg NA / 100 ml Normalharn

S_4 ≙ 2,7 µg NA 5 ml Normalharn ≙ 54 µg NA / 100 ml Normalharn

	SET 1 Standard - Leerwert	SET 2 Standard - Leerwert
S_0	5,0 - 3,0 = 2,0	7,0 - 3,0 = 4,0 ≙ 0 µg Abzw.NA/100 ml
S_1	31,0 - 3,0 = 28,0	53,0 - 4,0 = 49,0 ≙ 18 µg A/100 ml
S_2	85,5 - 3,5 = 82,0	154,5 - 6,5 = 148,0 ≙ 54 µg A/100 ml
S_3	23,0 - 3,0 = 20,0	17,0 - 4,0 = 13,0 ≙ 18 µg NA/100 ml
S_4	62,0 - 3,0 = 59,0	35,0 - 3,0 = 32,0 ≙ 54 µg NA/100 ml

Die sich jetzt entsprechenden Werte ergaben bei SET 1 und SET 2 jeweils für Adrenalin und Noradrenalin die interne Standardgerade (gestrichelt gezeichnete Gerade in den folgenden Diagrammen, Abb. 12 und 13). Die korrigierte Standardgerade (durchgezogene Gerade ergab sich entweder durch Abzug des Standards S_0, oder durch Parallelverschiebung der gestrichelten Gerade durch den Nullpunkt.

Die aus der korrigierten Standardgerade erhaltenen Werte gingen nun in die Eichformel ein:

	SET 1	SET 2	
S_1	26,0	45,0	$\hat{=}$ 18 ug A/100 ml
S_2	80,0	144,0	$\hat{=}$ 54 ug A/100 ml
S_3	18,0	9,0	$\hat{=}$ 18 ug NA/100 ml
S_4	57,0	28,0	$\hat{=}$ 54 ug NA/100 ml

Es wurde nun jeweils der Quotient der erhaltenen Werte und der entsprechenden Konzentration gebildet.

SET 1 A

$$\left.\begin{array}{l} \frac{26}{18} = 1{,}44 \\ \frac{80}{54} = 1{,}48 \end{array}\right\} \; 1{,}46 = A_I$$

SET 1 NA

$$\left.\begin{array}{l} \frac{18}{18} = 1{,}0 \\ \frac{57{,}0}{54{,}0} = 1{,}05 \end{array}\right\} \; 1{,}02 = NA_I$$

Abb. 12

Set I

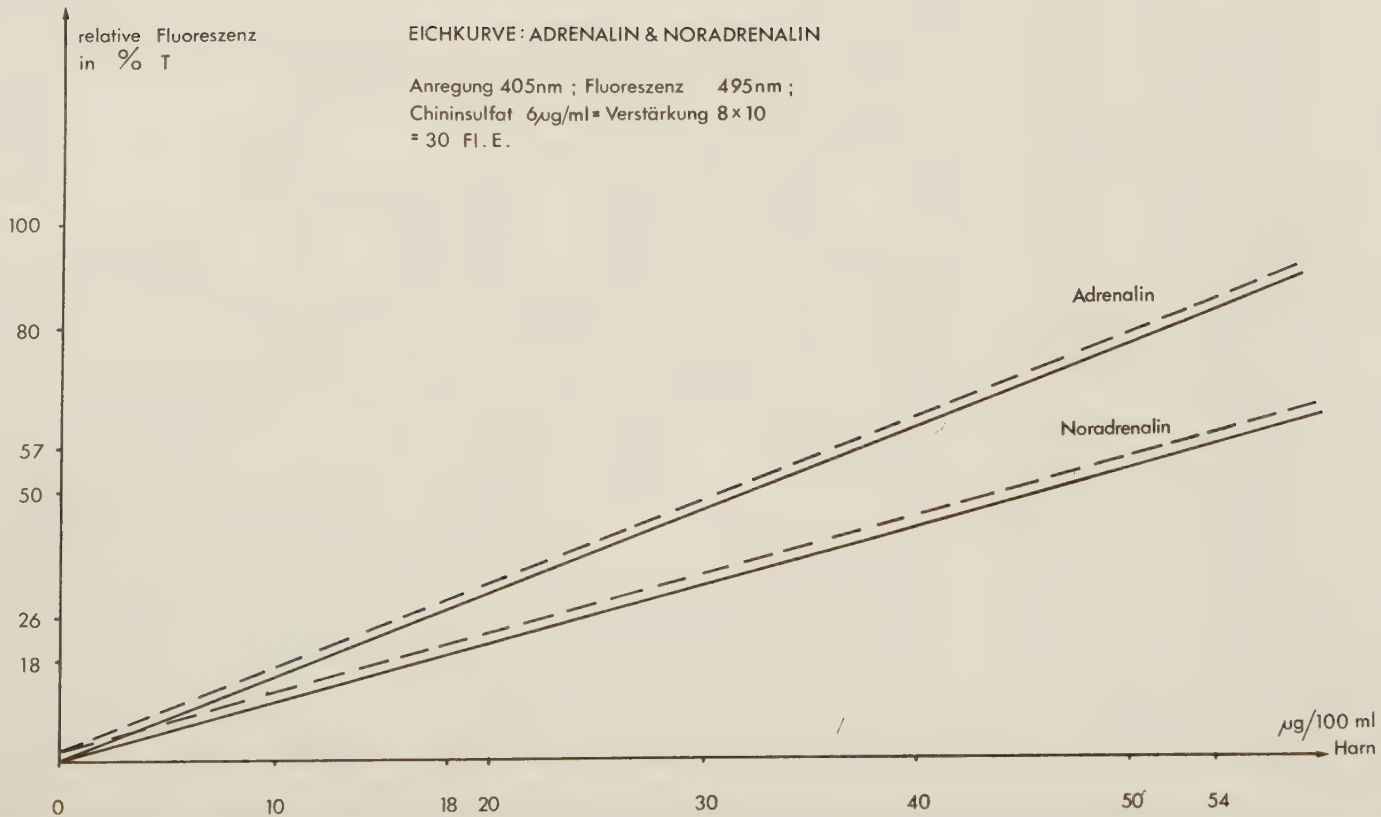
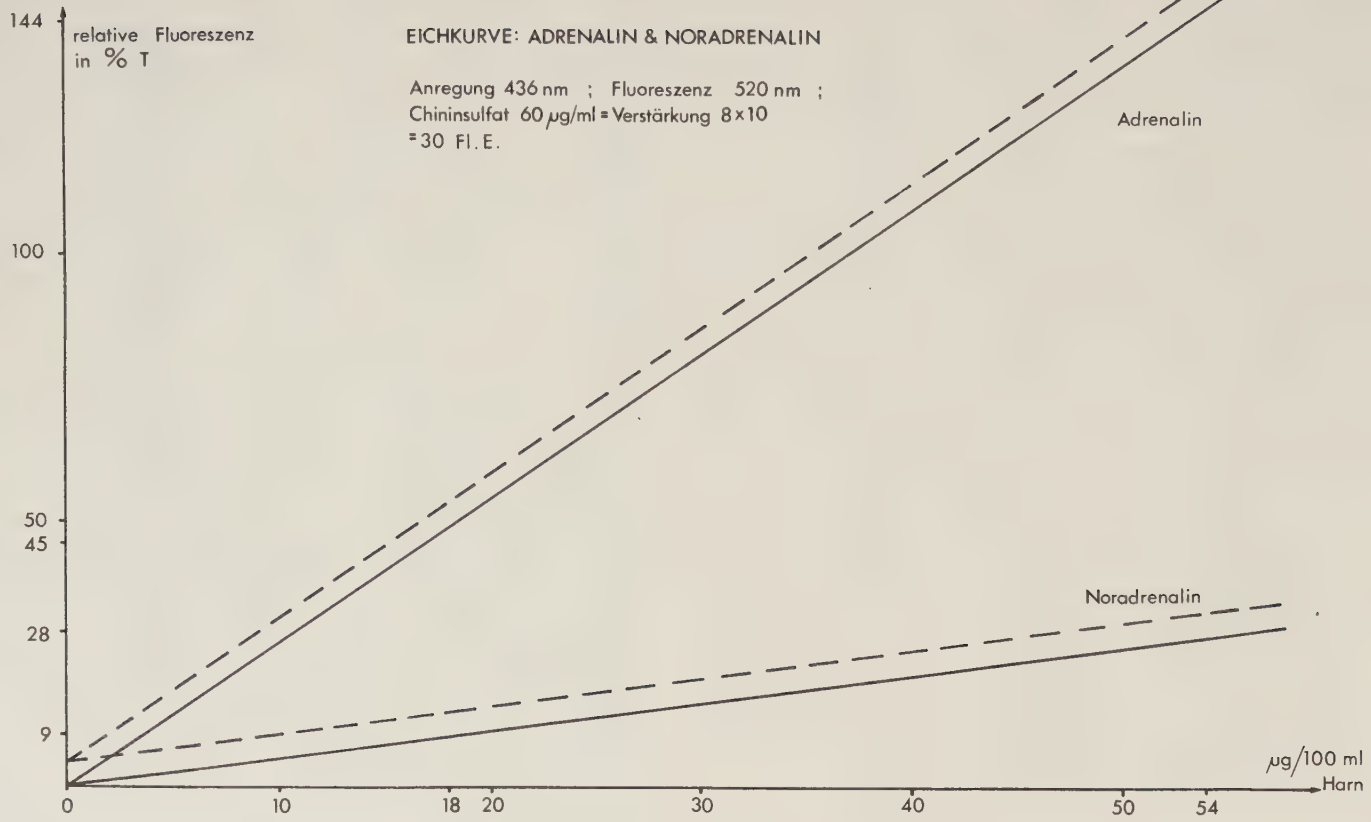

relative Fluoreszenz
in % T
EICHKURVE: ADRENALIN & NORADRENALIN
Anregung 405nm ; Fluoreszenz 495nm ;
Chininsulfat 6µg/ml = Verstärkung 8 x 10
= 30 Fl. E.
100
80
57
50
26
18
Adrenalin
Noradrenalin
µg/100 ml
Harn
0
10
18
20
30
40
50
54

Abb. 13

Set II


144
relative Fluoreszenz
in % T
EICHKURVE: ADRENALIN & NORADRENALIN
Anregung 436 nm ; Fluoreszenz 520 nm ;
Chininsulfat 60 µg/ml = Verstärkung 8×10
= 30 Fl. E.
Adrenalin
100
50
45
Noradrenalin
28
9
µg/100 ml
Harn
0
10
18
20
30
40
50
54

SET 2 A

$$\left.\begin{array}{l} \frac{45}{18} = 2{,}50 \\ \\ \frac{144}{54} = 2{,}66 \end{array}\right\} \quad 2{,}58 = A_{II}$$

SET 2 NA

$$\left.\begin{array}{l} \frac{9{,}0}{18} = 0{,}5 \\ \\ \frac{28}{54} = 0{,}52 \end{array}\right\} \quad 0{,}51 = NA_{II}$$

Die Eichformel lautet:

$$\text{Noradrenalin} = y = \frac{A_{II} \cdot U_1 - A_I \cdot U_2}{A_{II} \cdot NA_1 - A_I \cdot NA_{II}} \quad \mu g/100\ ml$$

$$\text{Adrenalin} = x = \frac{U_1 - NA_I \cdot y}{A_I} \quad \mu g/100\ ml$$

$$\text{Gesamtmenge A bzw. NA} = \frac{x \text{ bzw. } y \cdot \text{Menge } \mu g}{100}$$

Eingesetzt in die Eichformel ergab dies für Noradrenalin:

$$y = \frac{2{,}58 \cdot U_1 - 1{,}46 \cdot U_2}{2{,}58 \cdot 1{,}02 - 1{,}46 \cdot 0{,}51}$$

$$y = \frac{2{,}58 \cdot U_1 - 1{,}46 \cdot U_2}{1{,}89}$$

für Adrenalin:

$$x = \frac{U_1 - 1{,}02 \cdot y}{1{,}46}$$

Mit diesen Eichformeln konnten nun Noradrenlin und Adrenalin berechnet werden. Ein Beispiel soll dies veranschaulichen.

Eine Harnkollekte der Kuh Nr. V (vergl. Fallprotokoll der Kuh Nr. V, 1) ergab innerhalb zwei Stunden Sammeldauer eine Menge von 575 ml. Bei SET 1 wurde ermittelt:

$$\text{Probe} - \text{Leerwert} = 16{,}0 \quad \hat{=}\ U_1$$

Bei SET 2 wurde ermittelt:

$$\text{Probe} - \text{Leerwert} = 9{,}5 \quad \hat{=}\ U_2$$

Eingesetzt in die Eichkurve ergab dies:

$$y = \frac{2{,}58 \cdot 16{,}0 - 1{,}46 \cdot 9{,}5}{1{,}89} = 14{,}50\ \mu g/100\ ml$$

$$x = \frac{16{,}0 - 1{,}02 \cdot 14{,}50}{1{,}48} = 0{,}83\ \mu g/100\ ml$$

Noradrenalin: $\frac{14{,}5 \cdot 575}{100} = 83{,}38\ \mu g/575\ ml$

$= 83{,}38\ \mu g$ /2 Std.

Adrenalin: $\frac{0{,}83 \cdot 575}{100} = 4{,}77\ \mu g$ /575 ml

$= 4{,}77\ \mu g$ /2 Std.

Pro Stunde ergab dies:

41,7 µg Noradrenalin und

2,4 µg Adrenalin

Als Vergleichswert wurde von jeder Sammelperiode die Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin pro Stunde ge-

wählt. Dies erschien hinsichtlich der Fehlerquellen von Versuchsaufbau und Methode als vertretbare Lösung. Im Abschnitt "Ergebnisse" wurden alle Werte von Adrenalin und Noradrenalin nach obigem Muster ermittelt.

Die Wiederfindung wird bei diesem Test mit 85 - 90 % und der Variationskoeffizient mit ± 5 % angegeben.

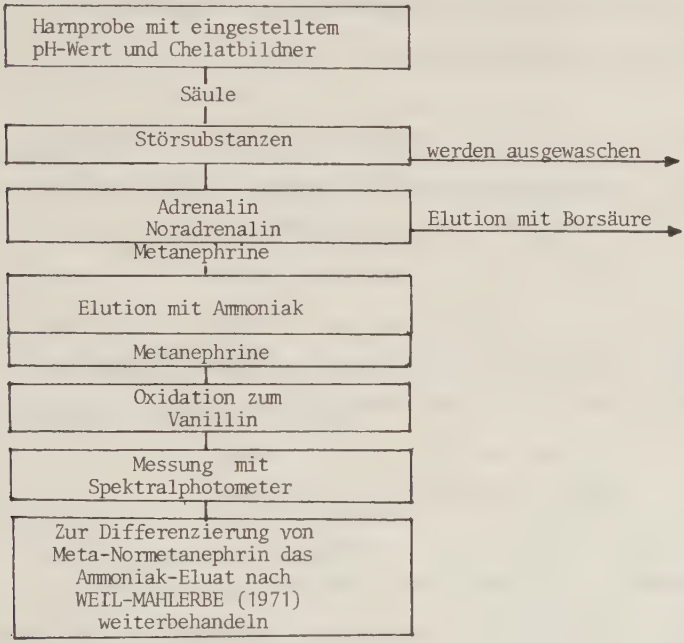
Als Störfaktoren treten beim Menschen Bananen, synthetische Vanille, Kaffee und Tee auf. Beim Tier liegen diesbezüglich keine Angaben vor. Jedenfalls sollten Monoaminooxidase-Hemmer einige Tage vor der Harnsammlung abgesetzt werden.

3.2. Bestimmung der Metanephrine

Die Bestimmung der Metanephrine geschah ebenfalls nach einer von der Firma BIO-RAD-LABORATORIES entwickelten Methode.

Der Hauptteil an Metanephrinen (BIO-RAD-LABORATORIES, 1978, Arbeitsanleitung Catecholamine) wird in konjugierter Form, entweder als Glucuronide oder als Sulfate, ausgeschieden. Da diese mit der Säulenmethode nur in freier Form isoliert werden können, ist eine vorherige saure Hydrolyse unbedingt erforderlich. Während der Adsorption verbleiben alle Catecholamine und Metanephrine im Harz der Säule. Die Metanephrine (Metanephrin und

Normetanephrin) werden mit Ammoniumhydroxidlösung eluiert, zu Vanillin oxidiert und spektralphotometrisch gemessen.



Neben den bereits erwähnten Testkomponenten für die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin, ist für die Bestimmung der Metanephrine zusätzlich der Catecholamin-Kit erforderlich.

Reagenz D	4,0 n Ammoniumhydroxidlösung (4,0 mol/l)
Reagenz 7	Natrium-meta-perjodat kristallin
Reagenz 8	Natrium-meta-bisulfit kristallin
Standard-Lösung NM	Normetanephrin (100 µg/ml $\hat{=}$ 0,577 mmol/l) in 1%iger Salzsäure (0,274 mol/l) Lagerung bei +2-8°C.

Zusätzlich zu den Geräten für die Bestimmung der Catecholamine ist noch ein Spektralphotometer (Wellenlänge 360 nm) erforderlich. Die Probensammlung erfolgt, wie es bei den Catecholaminen angegeben ist. Folgende Reagenzien müssen vorbereitet werden:

Arbeitslösung 7	Aus 1,0 g Natrium-meta-perjodat (Reagenz 7) und 50 ml dest. Wasser eine 2%ige wässrige Lösung herstellen (93,506 mmol/l). Bei +2-8°C 30 Tage lang haltbar.
Arbeitslösung 8	Aus 1,0 g Natrium-meta-bisulfit (Reagenz 8) und 10 ml dest. Wasser eine 10%ige wässrige Lösung herstellen (0,526 mol/l). Bei +2-8°C 14 Tage lang haltbar.
NM-Standard-Arbeitslösung 5µg/ml ≙ 28,86 µmol/l	2,5 ml Standard-Lösung NM und 2,5 ml 0,1 n Salzsäure in einen 50 ml Meßkolben pipettieren und mit dest. Wasser bis zur Marke auffüllen. Bei +2-8°C 10 Tage lang haltbar.

Die internen Standards wurden folgendermaßen angesetzt:

a) Ca. 40 ml unhydrolisierten Normalharn filtrieren. Davon 30 ml in ein 100 ml Becherglas pipettieren und 60 ml Reagenz A zugeben.

b) In 4 Reagenzgläser folgende Mengen an NM-Standard-Arbeitslösung pipettieren:

Standard M_0	0 ml	($\hat{=}$ 0	µg NM/l)
M_1	0,5 ml	($\hat{=}$ 500	µg NM/l)
M_2	1,0 ml	($\hat{=}$ 1000	µg NM/l)
M_3	1,5 ml	($\hat{=}$ 1500	µg NM/l)

c) In alle Standardgläser je 20 ml Harnlösung aus Schritt a) pipettieren und gut mischen.

d) Den pH-Wert einer jeden Standardlösung durch tropfenweise Zugabe von Reagenz B auf 6,5 $\pm$ 0,05 einstellen (pH-Meter verwenden).

e) Die Lösung bis zu Schritt 5 der folgenden Testdurchführung beiseite stellen.

Der pH-Wert der Proben muß genau zwischen 0,5 und 1,0 eingestellt werden. Über einem pH-Wert von 1,0 ist die Hydrolyse unvollständig, während unter einem pH-Wert von 0,5 der Harn dunkel wird und zu hohen Leerwerten führt.

1. 10 ml der vorbereiteten 24 h-Harnprobe filtrieren oder zentrifugieren und 5,0 ml des klaren, unhydrolysierten Harns in ein Reagenzglas pipettieren. Tropfenweise konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 0,5 - 1,0 zugeben, das Reagenzglas lose verschließen und 20 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad stellen.

Die Probe rasch auf Raumtemperatur abkühlen und in ein 50 ml-Becherglas bringen. Zu Schritt 2 übergehen.

2. In jedes Becherglas 15 ml Reagenz A pipettieren und gut mischen.

3. Den pH-Wert einer jeden Probe durch tropfenweise Zugabe von Reagenz B auf 6,5 $\pm$ 0,05 einstellen (pH-Meter verwenden).

4. Für jede Probe und jeden Internen Standard eine Ionenaustauschersäule vorbereiten.
   Die Säulen schütteln, um das Harz zu resuspendieren. Das Harz unter Vermeidung von Luftblasen absetzen lassen; zuerst die Kappen, dann die Spitzen entfernen und im BIO-RAD Säulenständer vollständig auslaufen lassen.

5. Jede Probe aus Schritt 3 sowie die Internen Standards auf die entsprechenden Säulen bringen und vollständig auslaufen lassen. Zweimal durch Auffüllen der Säulen mit dest. Wasser nachwaschen. Eluate verwerfen.

6. Jede Säule auf ein entsprechend beschriftetes Reagenzglas setzen. In jede Säule 7,5 ml Reagenz C pipettieren, Eluate sammeln und gut mischen.
   Zu beachten: Die nun in den Eluaten enthaltenen Cate-

cholamine sind bei +2-8°C mindestens 96 Stunden lang stabil.

7. Alle Säulen mit dest. Wasser auffüllen, vollständig auslaufen lassen und die Eluate verwerfen.

8. Jede Säule auf ein entsprechend beschriftetes Reagenzglas setzen. In jede Säule 7,5 ml Reagenz D pipettieren, Eluate sammeln und gut mischen. Säulen verwerfen.

9. Für den Reagenzienleerwert 3,5 ml Reagenz D in ein Reagenzglas pipettieren.

10. Die Eluate aus Schritt 8 in eine Proben- und eine Leerwert-Reihe teilen. Dazu aus jedem Glas je 3,5 ml Eluat in zwei neue, entsprechend beschriftete Reagenzgläser pipettieren.

11. In das Glas für den Reagenzienleerwert aus Schritt 9 nichts zugeben. In alle Gläser für die Leerwerte (Proben- und Standard-Leerwerte) je 100 µl Arbeitslösung 8 pipettieren und gut mischen. Anschließend je 100 µl Arbeitslösung 7 pipettieren und gut mischen (bitte Reihenfolge der Zugabe beachten!).

12. In die Gläser für Proben, Standards sowie Reagenzienleerwerte je 100 ul Arbeitslösung 7 pipettieren. Ca. 2 Minuten nach Zugabe in das erste Glas je 100 ul Arbeitslösung 8 pipettieren.

Messung:

Die Extinktionsmessung der Proben, Standards und Leerwerte erfolgt mit einem Spektralphotometer bei 360 nm. Der jeweilige Nullpunkt wird mit dem Reagenzienleerwert eingestellt. Die Meßwerte für die Eichkurven lauteten (s. a. Abb. 14):

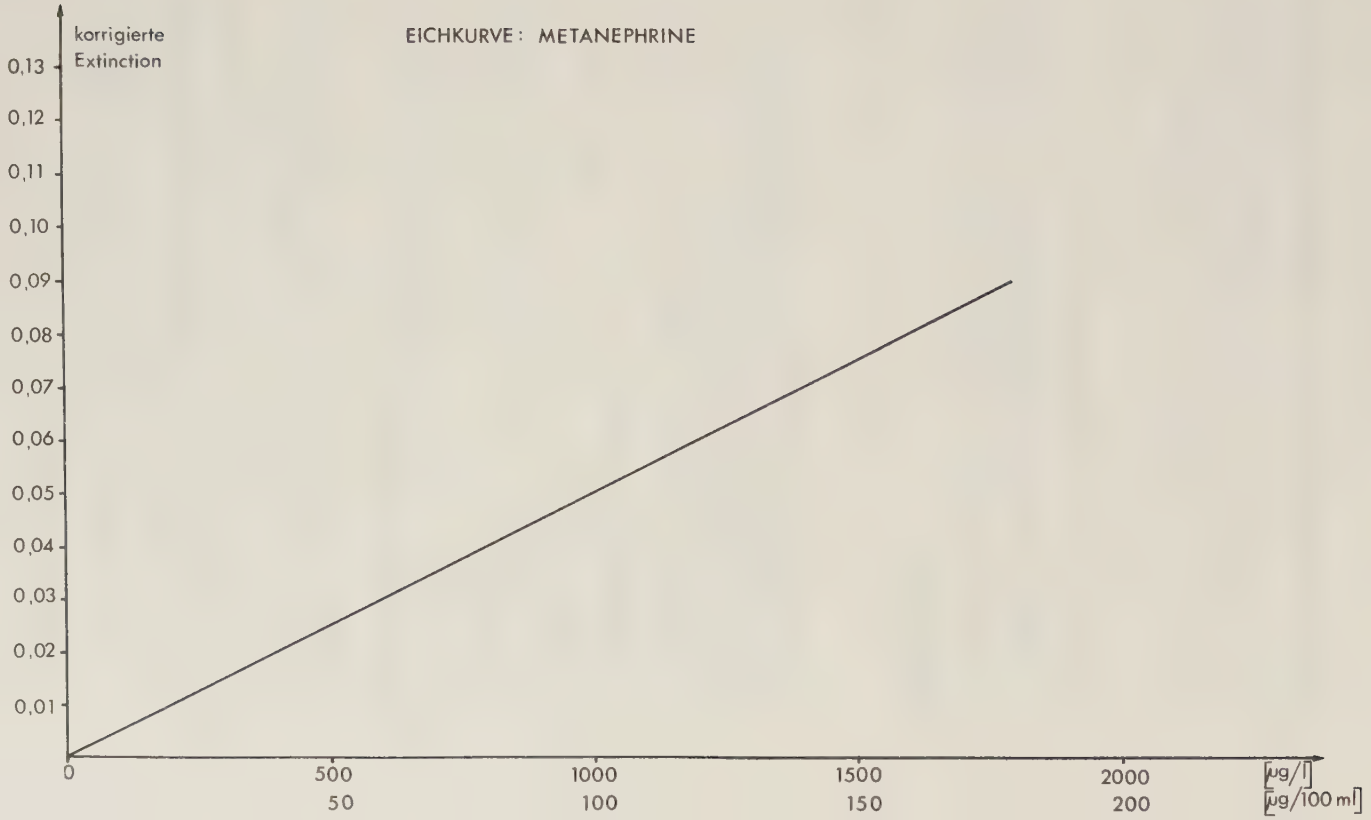
	effektive Extinktion (Standard-Probe minus Standard - Leerwert)	korrigierte Extinktion (effekt. Extinktion - M_0 effekt.)
M_0 *	(0 µg/1) /0,005	0
M_1	(500 µg/1) /0,035	0,030
M_2	(1000 µg/1) /0,055	0,050
M_3	(1500 µg/1) /0,079	0,074

* M_0 ist die Konzentration an Metanephrinen im verwendeten Normalharn. Daraus ergab sich die Eichkurve für die Metanephrine.

Mit Hilfe dieser Eichkurve wurden die Metanephrine bestimmt:

Beispiel:
Bei der Kuh Nr. V (vergl. Fallprotokoll Kuh Nr. V) ergab sich für die erste Sammelperiode eine effektive Extinktion von 0,019. Aus der Eichkurve waren 38 µg/100 ml zu entnehmen. Bei einer Gesamtmenge von 575 ml errechnete sich so für 2 Stunden Sammelperiode ein Gehalt an

Abb. 14


EICHKURVE: METANEPHRINE
korrigierte Extinction
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
500
50
1000
100
1500
150
2000
200
[µg/l]
[µg/100 ml]

Metanephrinen von 218,5 µg. Pro Stunde erhielt man 109,2 µg Metanephrine. Die Methode der Bestimmung der Metanephrine ist für Störsubstanzen anfällig. Art und Form der Störsubstanzen im menschlichen Urin sind unbekannt.

3.3. Bestimmung der Vanillinmandelsäure

Es handelt sich um eine von SUNDERMAN et al. (1960) im AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY beschriebene Methode.

Die quantitative Bestimmung erfolgt photometrisch.
Außer den bereits erwähnten Geräten sind notwendig:

- Photometer Hg 492 nm (genau 495 nm)
- Küvetten 2 cm Lichtweg
- Wasserbad zum Abdunkeln , 37°C
- Wasserbad, 0°C
- Vollpipetten
- Schüttelapparat

An Testkomponenten werden gebraucht:

1. Vanillinmandelsäure-Standard Stammlösung, 50 mg ad 50 ml 0,01 n HCl, 1 Monat bei +2-8°C haltbar.

2. Vanillinmandelsäure-Arbeitsstandard, 5 ml der Stammlösung ad 100 ml H_2O (1 ml der Lösung enthält 50 µg Vanillinmandelsäure), Arbeitsstandard ist 1 Woche bei+2-8°C haltbar.

3. Kalium-Carbonat 0,4 m ;55,3 g ad 1000 ml H_2O

4. Kaliumferrizyanid 0,6%, 600 mg ad 100 ml H_2O.

5. Zinksulfat 1,2 % (wasserfrei), 1,2 g ad 100 ml H_2O

6. Äthanolisches Indolreagenz, 500 mg Indol ad 100 ml Äthanol p.a.. Bei +2-8°C aufbewahren.

7. Phosphorsäure p.a. 85 %. Bei +2-8°C aufbewahren, damit sie für die Analyse kalt ist.

8. Indol-Phosphorsäure-Reagenz, 1 ml Indolreagenz ad 40 ml H_3PO_4. Das Gemisch kurz vor Gebrauch ansetzen und im Eisbad kalt halten.

9. Salzsäure konz. p.a.

10. Schwefelsäure konzentriert p.a.

11. Essigsäureäthylester p.a.

12. Toluol p.a.

13. Magnesiumsilikat aktiviert (Florisil 60 - 100 Korngrösse) 2 Stunden bei 100°C aktivieren.

Die Probensammlung erfolgt wie bei den Catecholaminen, da auch die Vanillinmandelsäure im alkalischen Bereich relativ instabil ist. Der pH-Wert des Urins sollte also während der Sammlung und der Aufbewahrung zwischen 2 und 4 liegen.

Wie aus der Testdurchführung ersichtlich ist, wird auf die Erstellung einer Eichkurve verzichtet. Dafür wird bei jeder Versuchsdurchführung ein Standard mitgeführt. 1 ml des Vanillinmandelsäure-Arbeitsstandards enthält 5 µg Vanillinmandelsäure.

Arbeitsschritte:
50 ml Harn in einen Erlmeyerkolben mit 5 ml conc. HCl und 5 g Florisil akt., 10 Minuten schütteln, dann filtrieren.

Extraktion der Vanillinmandelsäure:

	PROBE	HARNLEER-WERT	STANDARD	LEERWERT
Harnfiltrat	10 ml	10 ml	-	-
Standard Gebrauchslsg.	-	-	1 ml	-
Conc. HCl	-	-	1 ml	1 ml
H_2O dest.	-	-	8 ml	9 ml
Essigsäureäthylester	45 ml	45 ml	45 ml	45 ml

2 Minuten heftig schütteln, zentrifugieren, wässrige Phase (untere) mit einer Kapillare absaugen, nochmals kurz zentrifugieren und den Rest der wässrigen Phase absaugen.

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
K_2CO_3	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

2 Minuten heftig schütteln, zentrifugieren, Essigsäureäthylesterschicht (obere) möglichst quantitativ absaugen. Ohne langen Zeitverlust arbeiten!

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
Conc.HCI	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml

5 Minuten stehen lassen, damit CO_2 völlig frei werden kann. Die Karbonat-Extraktion muß so schnell als möglich vor sich gehen, da die Vanillinmandelsäure im alkalischen Bereich relativ instabil ist.

Oxidationsvorgang:

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
$K_3(Fe(CN_6))$	1 ml	-	1 ml	1 ml
$ZnSO_4$	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

Alle Röhrchen, bis auf den Harnleerwert, in 37°C Wasserbad für 2 h geben. Wasserbad ins dunkle stellen (oder mit einem Tuch abdunkeln). Den Harnleerwert 2 h in den Kühlschrank stellen (+2-8°C).

Extraktion des Vanillins:

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
Toluol	45 ml	45 ml	45 ml	45 ml

2 Minuten heftig schütteln, zentrifugieren und den Rest der wässrigen Phase (untere) absaugen. Dann den Toluolextrakt vorsichtig in ein neues 50 ml Schliffröhrchen dekantieren, damit der Bodensatz nicht mitkommt (Kalium-Zink-Ferrocyanid).

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
K_2CO_3	3,4 ml	3,4 ml	3,4 ml	3,4 ml

2 Minuten heftig schütteln, zentrifugieren, mit einer 3 ml Vollpipette durch die Tuluolschicht gehen und 3 ml des Karbonatextraktes in ein Reagenzglas geben. Reagenzgläser in ein Eisbad stellen.

	Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
H_2SO_4 conc.	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml

Unter leichtem Schütteln der Reagenzgläser die Säure zugeben, damit CO_2 frei wird. Mit einem Stäbchen CO_2 frei rühren!

Indol-Phosphorsäure: frisch hergestellt!

Probe	Harnleerwert	Standard	Leerwert
4 ml	4 ml	4 ml	4 ml

Reagenzgläser verschließen und durch Kippen mischen. Genau 5 Minuten nach Zugabe des Reagenzes messen. Reagenzgläser über diese Zeit ins Eisbad stellen.

Messung:

Es werden Küvetten mit 2 cm Lichtweg benötigt. Die Messung erfolgt bei Hg 492 nm (genau 495 nm).

Berechnung:

$$\frac{\text{Probe}}{\text{St}} \times \frac{\text{Menge}}{100} \quad \text{mg/Menge}$$

Beispiel:

Bei Kuh Nr. V (vgl. Fallprotokoll der Kuh Nr. V, 1) wurden folgende Werte ermittelt:

	Probe	Standard
effekt. Extinktion	0,005	0,240

Die Harnkollekte über 2 Stunden erbrachte eine Menge von 575 ml.

$$\frac{0{,}005}{0{,}240} \times \frac{575}{100} \quad \text{mg/Menge}$$

$$= 0{,}12 \text{ mg/ 2 Std.}$$

Für eine Stunde ergab sich somit eine Ausscheidung von 0,06 mg Vanillinmandelsäure.

Als Störfaktoren werden beim Menschen wiederum Kaffee, Tee, Schockolade, Bananen und bestimmte Medikamente an-

gegeben.

Im Rahmen der Qualitätssicherung und der Fehlersuche kristallisierte sich Material und Methode in der beschriebenen Weise heraus. Besonderes Augenmerk galt der Probengewinnung und Aufbewahrung. Bei einer Mindestdauer der Harnkollekte von 30 bis 60 Minuten erschien ein Blasenkatheter als zulässig. Bei kürzeren Perioden wäre ein Ureterkatheter notwendig geworden, um die Fehlerquelle möglichst gering zu halten.

Ebenso erschien in Vorversuchen die Verweildauer des Urins in der Blase als vertretbar kleine Fehlerquelle. Unbedingt notwendig jedoch war unmittelbares Ansäuern des Urins im Sammelgefäß. Bei der Aufbewahrung wurden Erfahrungen aus der Humanmedizin übernommen, nach denen der Urin im angesäuerten Zustand bei -20°C mehrere Wochen gelagert werden kann. Bei der Probenbereitung und Testvorbereitung von Reagenzien und Kontrollurin war gerade im Bezug der Haltbarkeit und Aufbewahrung striktes Einhalten der Vorschriften notwendig.

Methodenspezifische Fehler entzogen sich einer Beurteilung. Hier wurde ebenfalls auf langjährige Erfahrung in der Humanmedizin Bezug genommen. Ähnliches galt bei der Ermittlung von Störsubstanzen. Besonders anfällig erschien die Methodik der Bestimmung der Metanephrine; aus diesem Grunde

fehlen einige Ergebnisse der Metanephrine. Dies wurde mit einem Fehlzeichen (-) gekennzeichnet. Anhaltspunkte für die Art von Störsubstanzen konnten trotz Aufzeichnungen von verwendeten Medikamenten etc. im Fallprotkoll nicht gewonnen werden.

Zur Sicherstellung von Fehlern, die bei der Testdurchführung auftraten, wurde Kontrollurin der Firma "ORTHO" verwendet (ORTHO Controll Urine II). Richtigkeitskontrollen ergaben befriedigende Ergebnisse. Die Analysenwerte des Kontrollurins lagen innerhalb des 2s-Vertrauensbereichs. Der Kontrollbereich wird wie folgt angegeben:

Catecholamine, frei	40 µg/ 1 ± 12 µg/1
Metanephrine	0,8 mg/1 ± 0,3 mg/1
Vanillinmandelsäure	17,3 mg/1 ± 4,5 mg/1

Die Präzisionskontrolle (Reproduzierbarkeit) ergab ebenfalls befriedigende Ergebnisse. Der Variationskoeffizient hierfür lag unter 10%.

4. Ergebnisse

Es wird die Gesamtmenge der Ausscheidung an Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrin und Vanillinmandelsäure während der tatsächlich gemessenen Zeit angegeben.

Weiterhin ist zu beachten in der Darstellung der Ergebnisse, daß die einzelnen Werte auf eine Stunde bezogen werden. Diese Einheit wird als Vergleichswert gewählt.

Es werden die Ergebnisse, geordnet nach Geburtsverlauf (Kaiserschnitt, Geburt mit Zughilfe, Spontangeburt), vermerkt.

Zunächst die Ergebnisse von 7 Tieren, bei denen ein Kaiserschnitt durchgeführt wurde.

Tier Nr. II, Kaiserschnitt 17.40 - 19.15 Uhr

II	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
1	16.40	17.40	60	175	1070 *	2,39	17,2	65	1,60	2,39	17,2	65	1,60
2	17.40	19.15	95	305	1045	9,95	48,56	-	0,68	6,28	30,67	-	0,43
3	19.15	21.15	120	475	1040	20,64	86,88	-	0,48	10,32	43,44	-	0,24

Tier IV, Kaiserschnitt 12,25 - 13.30 Uhr

1	11.40	12.20	40	200	1034	18,98	61,06	124	0,88	28,47	91,59	186	1,32
2	12.20	13.30	70	135	1043	32,02	84,54	121,5	0,70	27,44	72,46	104,14	0,60
3	13.30	15.30	120	485	1048	119,46	147,60	388	1,11	59,73	73,80	194	0,55
4	17.45	18.45	60	130	1051	21,48	44,45	46,8	0,38	21,48	44,45	46,8	0,38

* Blutiger Urin

Tier XI, Kaiserschnitt 10.20 - 11.40

	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
20.3.80 1	10.20	11.40	80	120	1048	10,73	24,64	50,4	0,17	8,05	18,48	37,8	0,13
2	11.40	12.40	60	330	1047	25,03	51,52	52,8	5,09	25,03	51,52	52,8	5,09
3	17.30	19.30	120	360	1032	16,06	10,53	36,0	2,97	8,03	5,26	18,0	1,48
25.3.80 4	15.15	17.15	120	445	1027	7,84	17,14	-	3,29	3,92	8,57	-	1,64
Tier IX, Kaiserschnitt 11.10 - 12.10													
13.3.80 1	11.10	12.10	60	325	1030	10,13	28,50	39,0	1,21	10,13	28,5	39,0	1,21
2	13.40	14.50	70	300	1034	13,43	38,14	78,0	0,87	11,51	32,7	66,9	0,74
17.3.80 3	16.00	18.00	120	280	1036	19,34	36,82	5,6	3,16	9,67	18,41	2,8	1,58
Tier X, Kaiserschnitt 12.45 - 13.35													
13.3.80 1	12.45	13.35	50	300	1022	14,83	19,28	42,0	2,14	17,80	23,14	50,4	2,57
2	13.45	14.55	70	145	1043	5,50	13,45	55,1	0,44	4,70	11,53	47,2	0,38
17.3.80 3	16.00	18.00	120	2040	1010	0	33,89	-	8,16	0	16,95	-	4,08

Tier Nr. XVI, Kaiserschnitt 12.50 - 15.00

	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
3.4.80 1	12.50	15.00	130	480	1042	9,8	58,9	172,8	1,72	4,5	27,2	79,8	0,79
2	15.00	17.20	140	310	1047	15,9	19,7	142,6	0,79	6,8	8,4	61,1	0,34
10.4.80 3	17.15	19.15	120	910	1025	9,9	66,10	109,2	2,33	4,9	33,0	54,6	1,16

Tier Nr. XIV, Kaiserschnitt 10.25 - 11.35

27.3.80 1	10.20	11.35	75	1160	1015	25,2	100,4	-	10,77	20,2	80,3	-	8,6
2	11.35	13.35	120	610	1027	34,7	87,85	158,6	1,22	17,35	43,9	79,3	0,61
31.3.80 3	16.00	17.00	60	430	1030	14,0	9,5	60,2	0,20	14,0	9,5	60,2	0,20

Als nächstes kommen 3 Tiere, bei denen die Geburt mit Zughilfe erfolgte.

Tier Nr. V, Geburt mit Zughilfe 12.00 - 13.00 Uhr

	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
1	08.50	10.50	120	575	1038	4,77	83,39	218,5	0,12	2,39	41,7	109,25	0,06
2	10.50	12.00	70	125	1040	7,46	23,64	57,5	0,36	6,39	20,26	49,29	0,31
3	12.00	13.00	60	330	1030	17,02	63,00	132,0	1,44	17,02	63,00	132,00	1,44
4	13.00	15.00	120	310	1038	19,33	54,39	86,6	0,57	9,67	27,2	44,4	0,28
Tier Nr. XIII, Geburt mit Zughilfe 12.15 - 12.50 Uhr													
25.3.80 1	15.15	17.15	120	150	1032	0,21	9,25	33,0	0,66	0,10	4,62	16,50	0,33
26.3.80 2	08.15	11.00	165	200	1035	3,00	20,22	12,0	1,61	1,09	7,35	4,40	0,59
3	11.00	12.15	75	85	1036	0,12	10,23	-	0,73	0,10	8,18	-	0,58
4	12.15	12.50	35	75	1034	1,22	7,10	33,0	0,22	2,10	12,20	56,60	0,38
5	12.50	14.50	120	1100	1020	12,00	101,44	286,0	5,30	6,00	50,7	143,00	2,65
31.3.80 6	16.00	17.00	60	270	1039	4,75	7,80	-	0,97	4,75	7,80	-	0,97
Tier Nr. VIII, Geburt mit Zughilfe 15.05 - 16.25 Uhr													
25.1.80 1	13.45	14.45	60	820	1016	2,24	12,89	229,6	2,51	2,24	12,89	230,00	2,51
29.1.80 2	15.05	16.25	80	530	1028	10,06	32,36	116,6	1,80	7,54	24,27	87,50	1,35
3	18.05	20.05	120	350	1038	5,71	29,57	217,0	0,74	2,85	14,78	108,50	0,37

Die folgenden Tiere kalbten spontan.

Tier Nr. III, Spontangeburt 2.30 Uhr

	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
1	23.05	24.05	60	430	1036	0,58	1,27	-	0,09	0,58	1,27	-	0,09
2	00.05	01.05	60	55	1019	0,45	2,05	30,00	0,06	0,45	2,05	30,0	0,06
3	01.05	02.05	60	410	1010	0,56	5,23	-	1,09	0,56	5,23	-	1,09
4	02.05	02.30	25	200	1025	0,55	3,14	68,00	1,31	1,32	7,54	163,2	3,14
5	02.30	03.00	30	195	1022	2,12	8,44	117,00	1,35	4,24	16,88	234,0	2,70
6	03.00	04.30	90	890	1016	2,43	13,99	-	3,63	1,62	9,33	-	2,42
Tier Nr. VII, Spontangeburt, 00.30 Uhr													
25.1.80 1	13.45	14.45	60	200	1037	4,07	14,76	72,00	0,89	4,07	14,76	72,00	0,89
29.1.80 2	01.00	02.00	60	410	1027	6,69	30,63	123,00	0,87	6,69	30,63	123,00	0,87
3	02.00	03.00	60	140	1034	5,89	22,45	103,60	0,27	5,89	22,45	104,00	0,27
4	03.00	05.00	120	270	1038	5,14	24,41	162,00	0,23	2,57	12,20	81,00	0,11

Tier Nr. VI, Spontangeburt, 11.30 Uhr (19.1.80)

	BEGINN	ENDE	ZEIT min.	MENGE ml	SPEZ. GEWICHT	A µg	NA µg	META µg	VAM mg	A µg/h	NA µg/h	META µg/h	VAM mg/h
19.1.80 1	11.45	12.15	30	1225	1020	5,07	70,84	245,00	4,17	10,14	141,68	490,00	8,34
2	12.15	15.15	180	775	1030	6,37	74,47	46,50	3,56	2,12	24,82	15,50	1,19
25.1.80 3	13.45	14.45	60	440	1018	1,82	2,60	79,20	7,02	1,82	2,60	79,20	7,02
Tier Nr. XII, Spontangeburt, 01.00 Uhr (28.3.80)													
25.3.80 1	15.15	17.15	120	755	1038	3,09	28,88	241,60	1,90	1,55	14,44	120,80	0,95
28.3.80 2	01.20	02.20	60	245	1045	8,70	42,90	34,30	0,21	8,70	42,90	34,30	0,21
3	02.20	04.00	100	280	1045	4,20	25,60	-	0,96	2,52	15,40	-	0,58
31.3.80 4	16.00	17.00	60	500	1029	5,43	21,60	150,00	0,83	5,43	21,60	150,00	0,83
Tier Nr. XVII, Spontangeburt, 04.10 Uhr													
8.4.80 1	03.35	04.10	35	390	1019	4,23	9,24	-	2,24	7,25	15,84	-	3,84
2	04.10	05.35	85	650	1021	8,80	19,26	169,00	5,33	6,20	13,60	119,30	3,76
10.4.80 3	17.15	19.15	120	700	1017	9,47	13,88	56,00	6,82	4,70	6,90	28,00	3,41

5. Auswertung

Da eine sinnvolle mathematisch-statistische Auswertung nicht möglich ist (siehe Diskussion), wird auf eine beschreibende Statistik an Hand der graphischen Auswertung zurückgegriffen.

Die graphische Auswertung (Abb. 15, 16, 17, 18) der vorliegenden Ergebnisse erfolgt zunächst für Adrenalin und Noradrenalin. Geordnet nach Geburtsverlauf werden bei gleichen Einheiten die Werte von Adrenalin und Noradrenalin auf der Ordinate in µg und die Zeit auf der Abszisse in Stunden aufgetragen. Dargestellt werden an Hand von Beispielen die Werte pro Stunde, jedoch in der jeweiligen Dauer; dies kommt in der unterschiedlichen Breite der Säulen zum Ausdruck.

Sowohl die Säulen von Adrenalin, als auch von Noradrenalin beginnen am Nullpunkt. Es wird so das Verhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin graphisch sichtbar gemacht. Der Noradrenalingehalt übersteigt ein vielfaches vom Adrenalingehalt. Das Verhältnis des Noradrenalingehaltes zum Adrenalingehalt schwankt zwischen 1,23 : 1 und 17,45 : 1. Ausgenommen sind dabei 2 Werte, bei denen Adrenalin geringfügig Noradrenalin übersteigt.

Ebenso fehlen drei weitere Werte, bei denen Adrenalin nahe O liegt. Im Durchschnitt betrug das Verhältnis Noradrenalin zu Adrenalin 4,57 : 1. Die graphische Aus-

wertung läßt eindeutig erkennen, daß die absoluten Höchstwerte an Noradrenalin und Adrenalin stets während oder kurz nach der Geburt (Kaiserschnitt) liegen. Dabei verschiebt sich das Verhältnis von Noradrenalin zu Adrenalin zum Zeitpunkt der höchsten Werte im Durchschnitt

beim Kaiserschnitt auf	2,41 : 1
bei Geburten mit Zughilfe auf	5,12 : 1
bei Spontangeburten auf	5,93 : 1 .

Es handelt sich dabei um die zusammengehörigen Werte von Noradrenalin und Adrenalin während einer Sammelperiode.

Adrenalin weist also bei Kaiserschnitt-Kühen (Maximalwert) den relativ höchsten Anteil an Catecholaminen auf; dann folgen die Tiere, die mit Zughilfe gebären und schließlich die Tiere mit Spontangeburt.
Weiterhin ist zu erkennen, daß selbst innerhalb einer Gruppe (Spontangeburt, Kaiserschnitt, Geburt mit Zughilfe) individuell recht unterschiedlich hohe Mengen Noradrenalin und Adrenalin ausgeschieden werden.

Im vorliegenden Fall liegen die Stundenwerte von Adrenalin zwischen 0 µg und 59,7 µg und die von Noradrenalin zwischen 1,3 µg und 141,7 µg.

Die absolut höchsten Werte an Noradrenalin und Adrenalin werden bei Kaiserschnitt-Kühen gefunden. Die Werte bei Spontangeburt und Geburt mit Zughilfe liegen in der Tendenz niedriger.

Eine Angabe der absoluten Höchstwerte in Zahlen erscheint nicht sinnvoll (siehe Diskussion).

Die graphische Auswertung der Ergebnisse der Metanephrine und der Vanillinmandelsäure kommt zu folgendem Ergebnis:

Die gemessenen Werte sind individuell wiederum recht unterschiedlich. Die Werte pro Stunde der Metanephrine schwanken zwischen 2,8 µg und 490 µg. Bei der Vanillinmandelsäure liegen die Werte pro Stunde zwischen 0,1 mg und 8,3 mg.

Im Verlauf der Werte der Metanephrine und Vanillinmandelsäure fallen zwei Gruppen auf. Einmal erfolgt der Anstieg von beiden während oder kurz nach der Geburt fast synchron mit dem Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin (vergl. Abb. 19, 20,). Zum anderen (siehe auch Diskussion) tritt genau der umgekehrte Fall ein, nämlich tiefere Werte an Metanephrinen und Vanillinmandelsäure, während oder kurz nach der Geburt und relativ hohe Werte vor oder nach der Geburt (Abb. 21, 22,).

Abb. 15

Adrenalin
Noradrenalin
Kaiserschnitt
Pause von 7 Std.
Pause von 5 Tagen
µg
90
75
70
60
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0 1 2 3 4 5 t/h
O1 1 2 O2 1 2 O3 1 2 t/h

Abb. 16

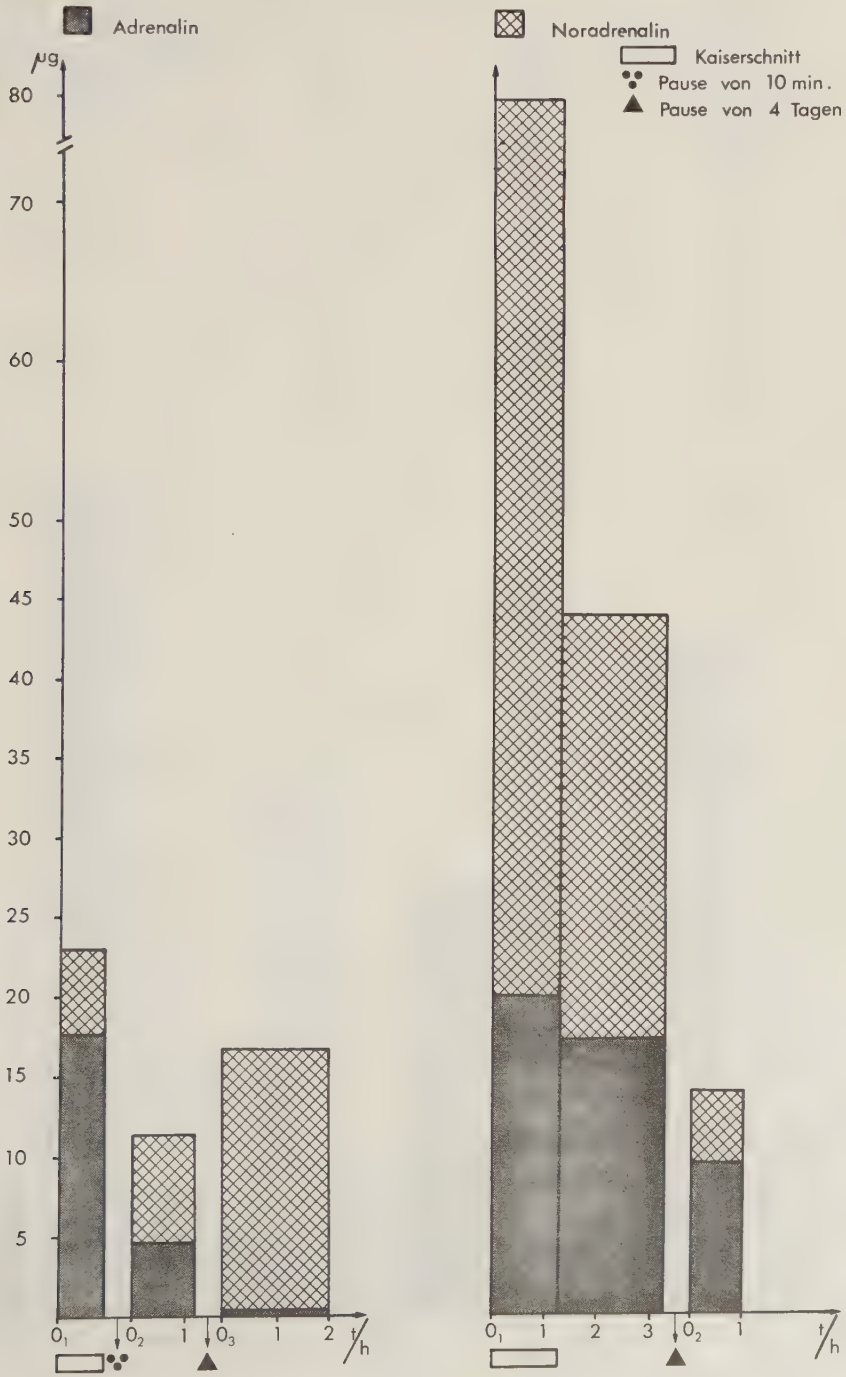

Adrenalin
µg
80
70
60
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0₁
0₂
1
0₃
1
2
t/h
Noradrenalin
Kaiserschnitt
Pause von 10 min.
Pause von 4 Tagen
0₁
1
2
3
0₂
1
t/h

Abb. 17

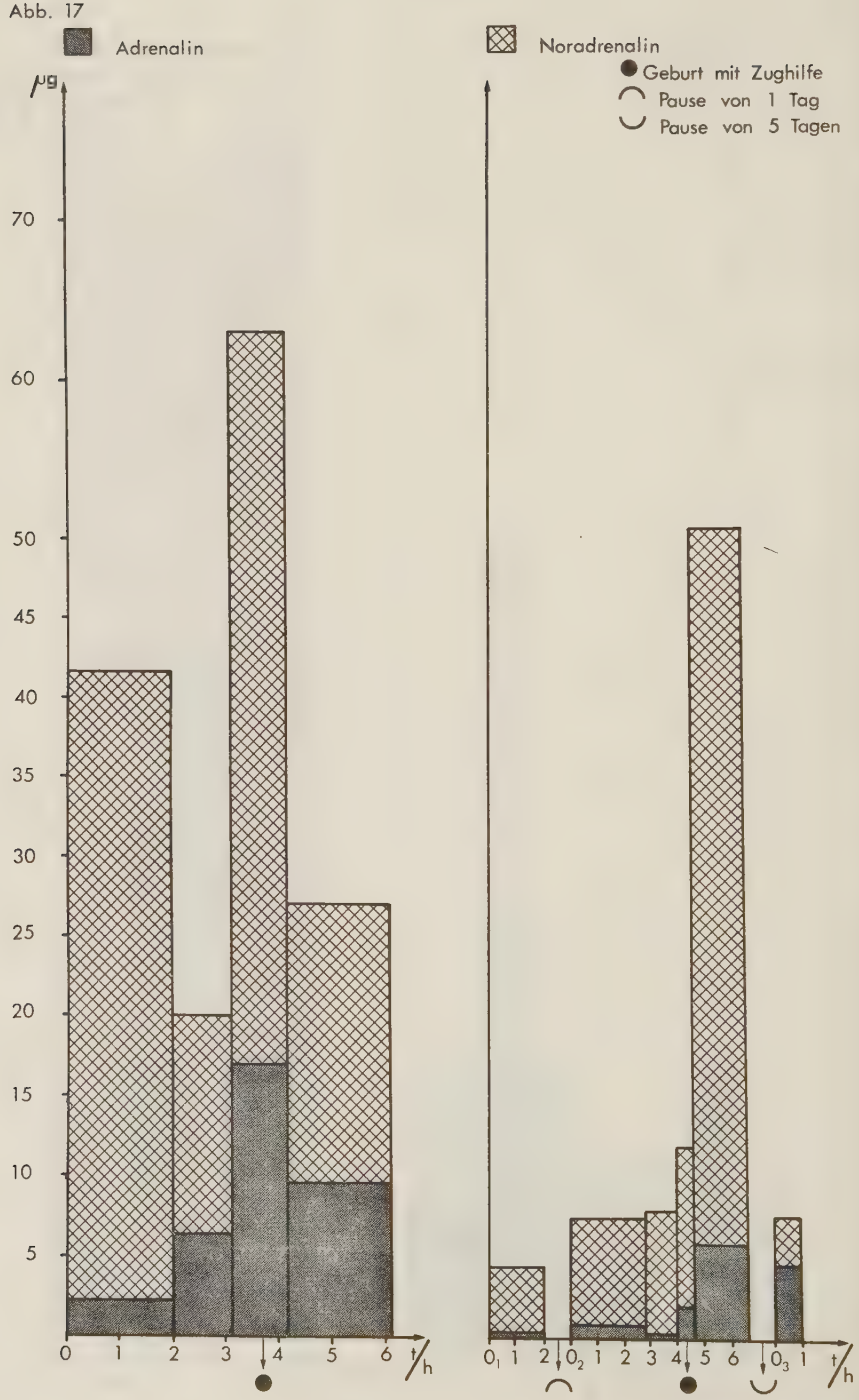

Adrenalin
Noradrenalin
Geburt mit Zughilfe
Pause von 1 Tag
Pause von 5 Tagen
µg
70
60
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0 1 2 3 4 5 6 t/h
0 1 2 0 1 2 3 4 5 6 0 1 t/h

Abb. 18

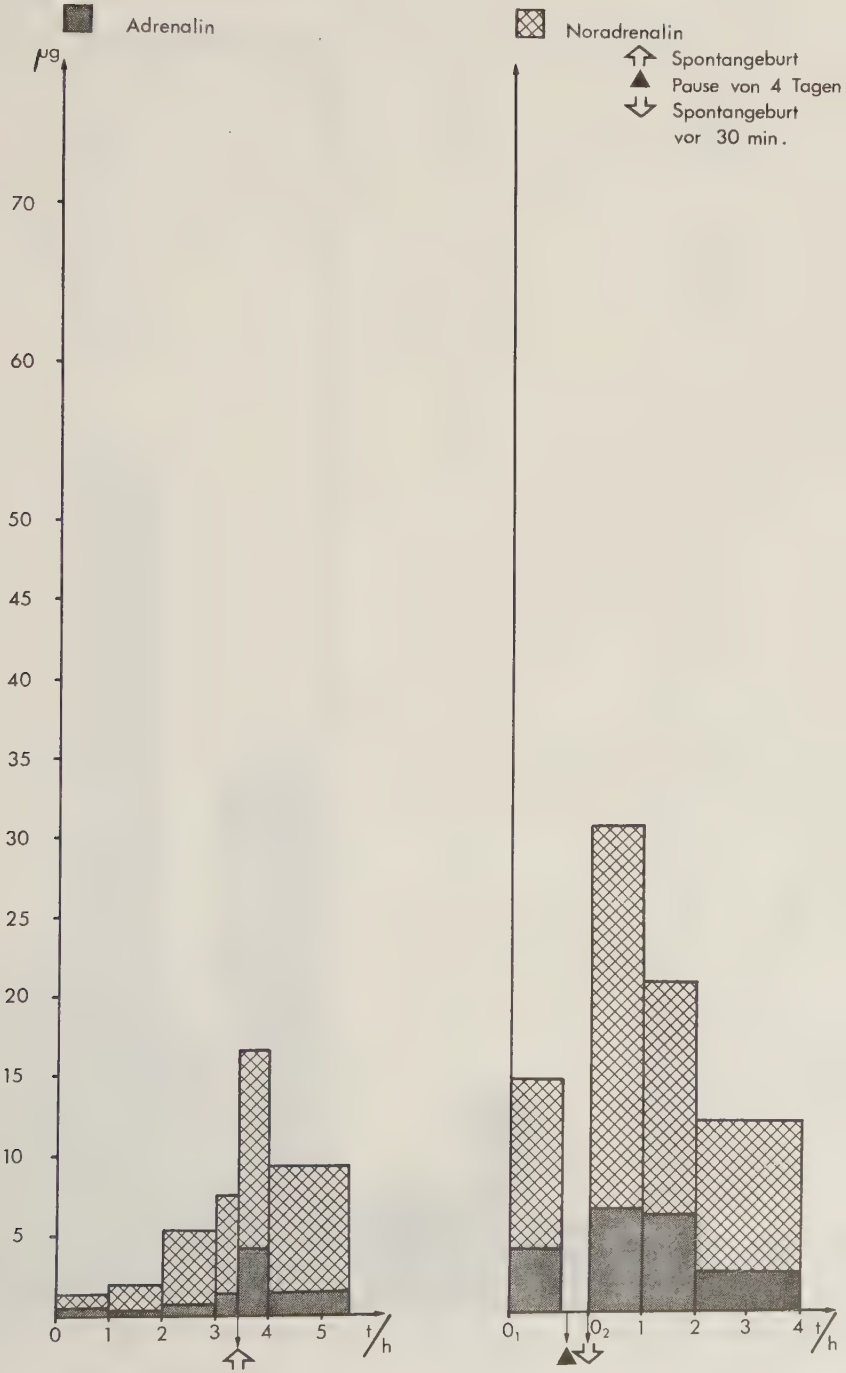
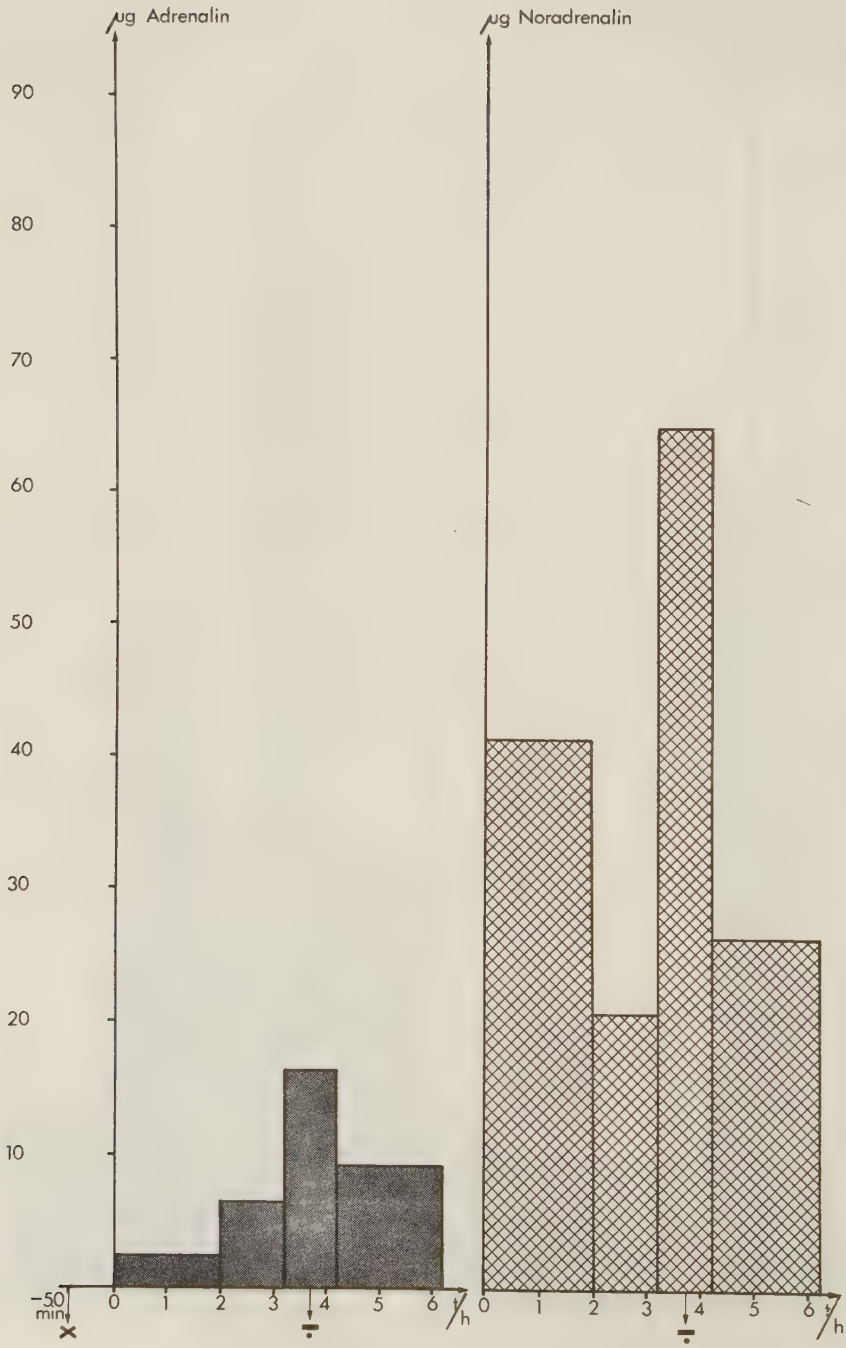

Adrenalin
Noradrenalin
Spontangeburt
Pause von 4 Tagen
Spontangeburt
vor 30 min.
µg
70
60
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
t/h
0_1
0_2
1
2
3
4
t/h

Abb. 19


µg Adrenalin
µg Noradrenalin
90
80
70
60
50
40
30
20
10
−50 min
0 1 2 3 4 5 6 h
0 1 2 3 4 5 6 h

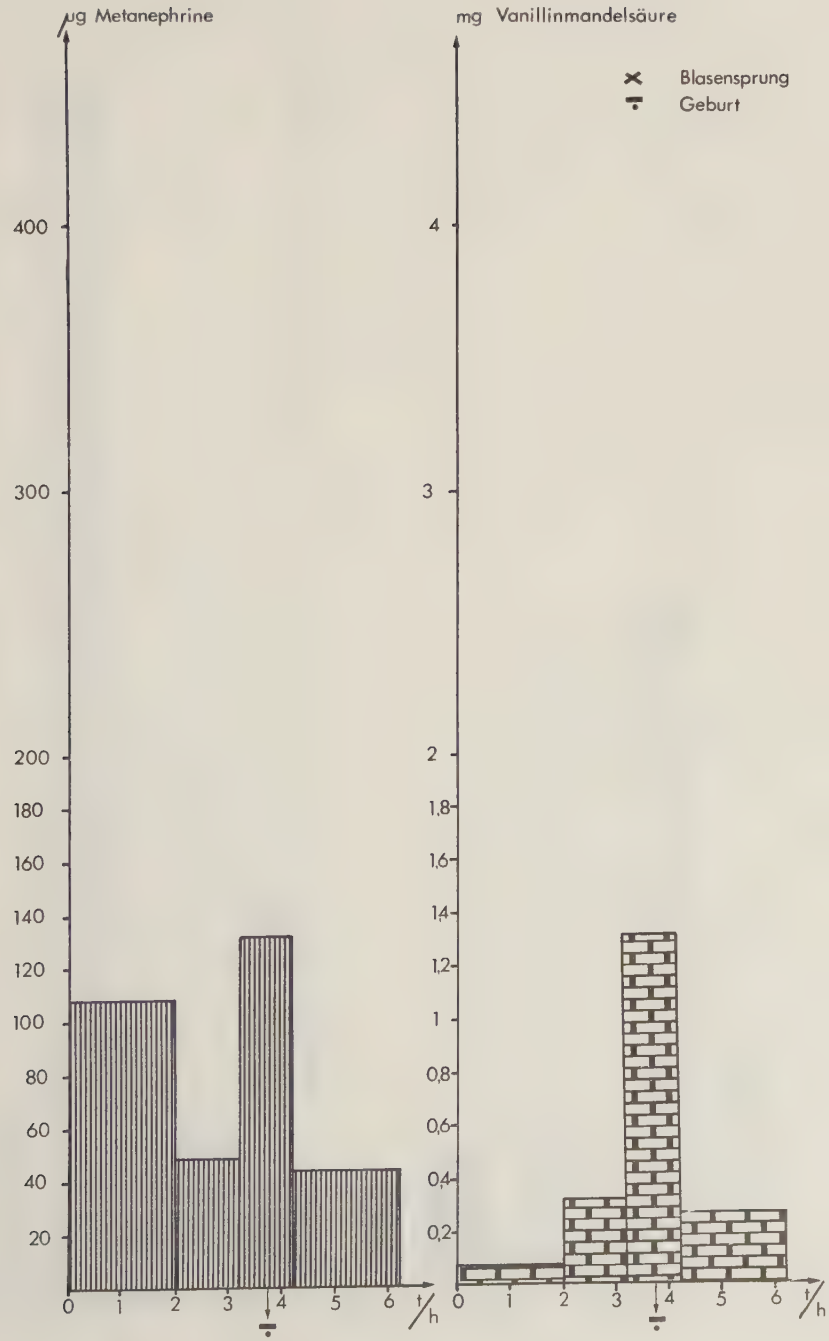
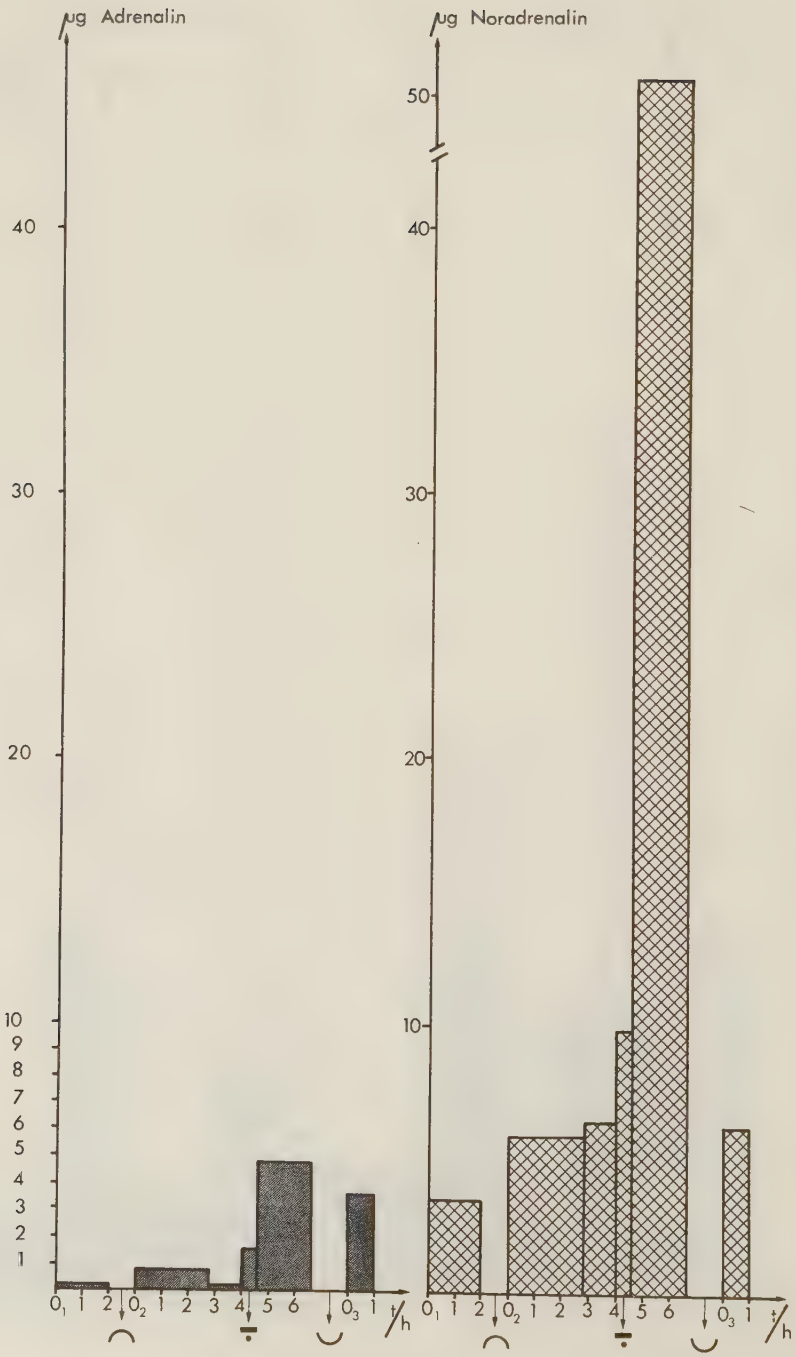
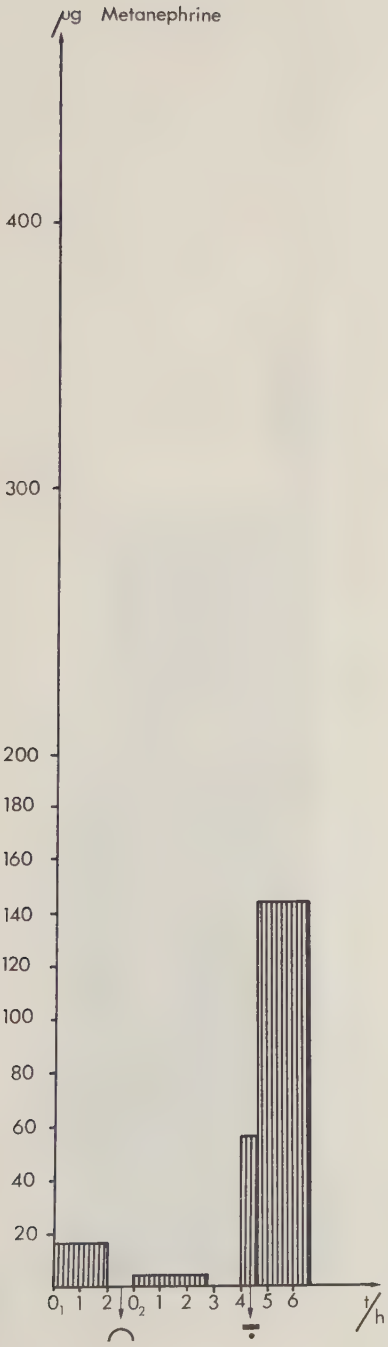

µg Metanephrine
400
300
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 1 2 3 4 5 6 t/h
mg Vanillinmandelsäure
Blasensprung
Geburt
4
3
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0 1 2 3 4 5 6 t/h

Abb. 20


µg Adrenalin
µg Noradrenalin
40
30
20
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
50
0 1 2 0 1 2 3 4 5 6 0 1
t/h


µg Metanephrine
400
300
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0₁ 1 2 0₂ 1 2 3 4 5 6
t/h

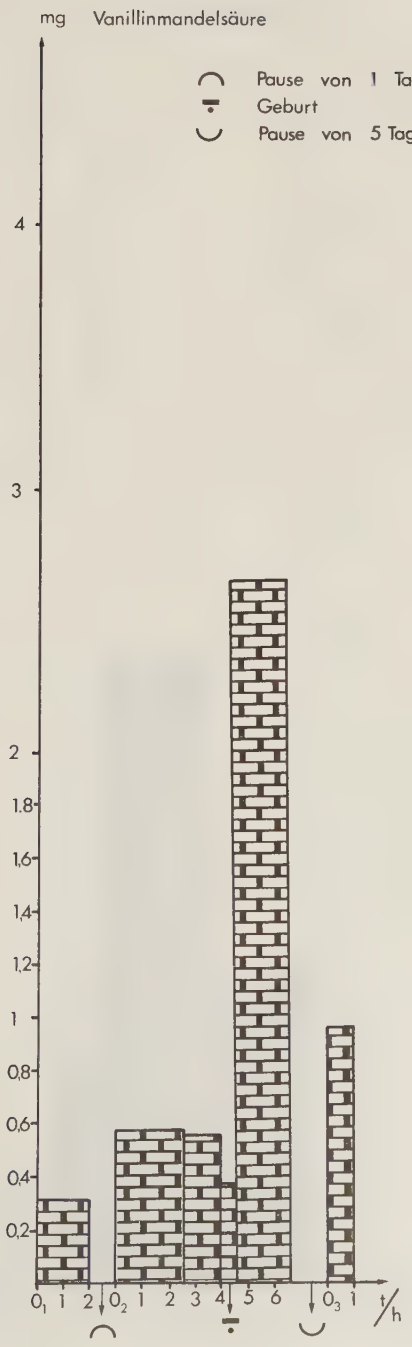
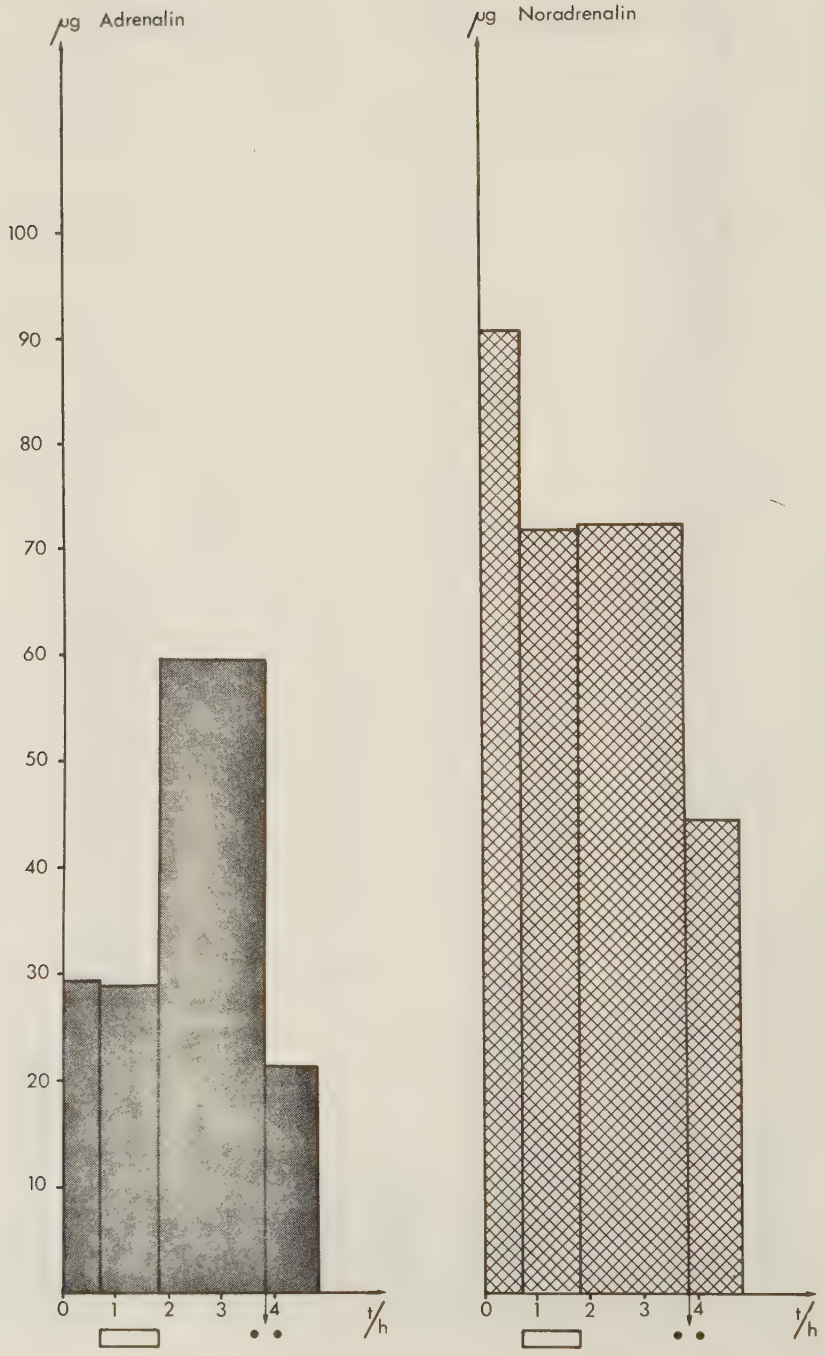
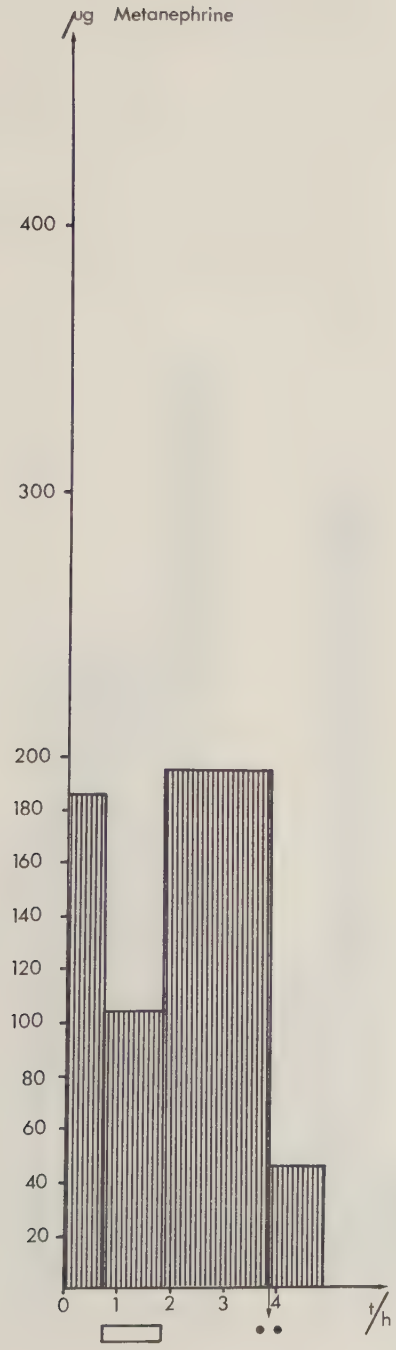

mg Vanillinmandelsäure
Pause von 1 Tag
Geburt
Pause von 5 Tagen
4
3
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0₁ 1 2 0₂ 1 2 3 4 5 6 0₃ 1
t/h

Abb. 21


µg Adrenalin
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
t/h
µg Noradrenalin
0
1
2
3
4
t/h


µg Metanephrine
400
300
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
t/h

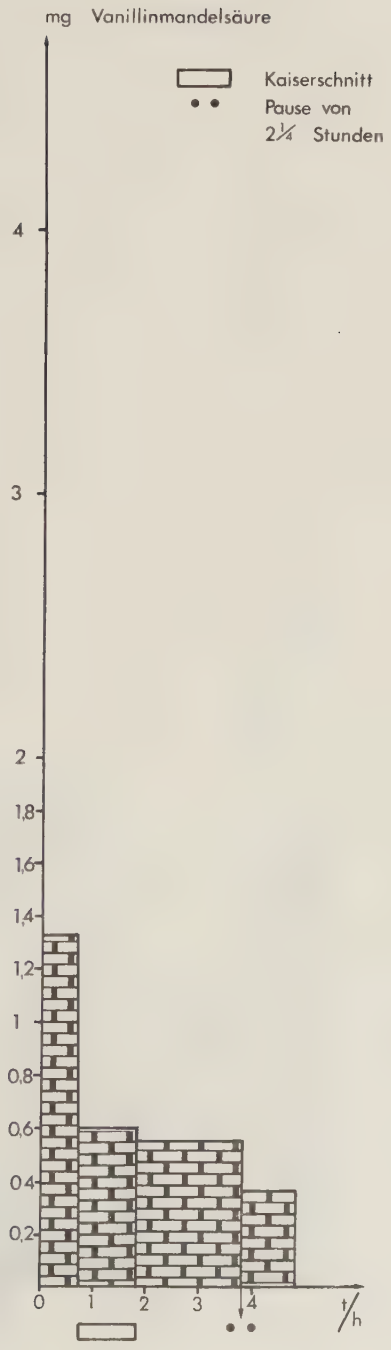
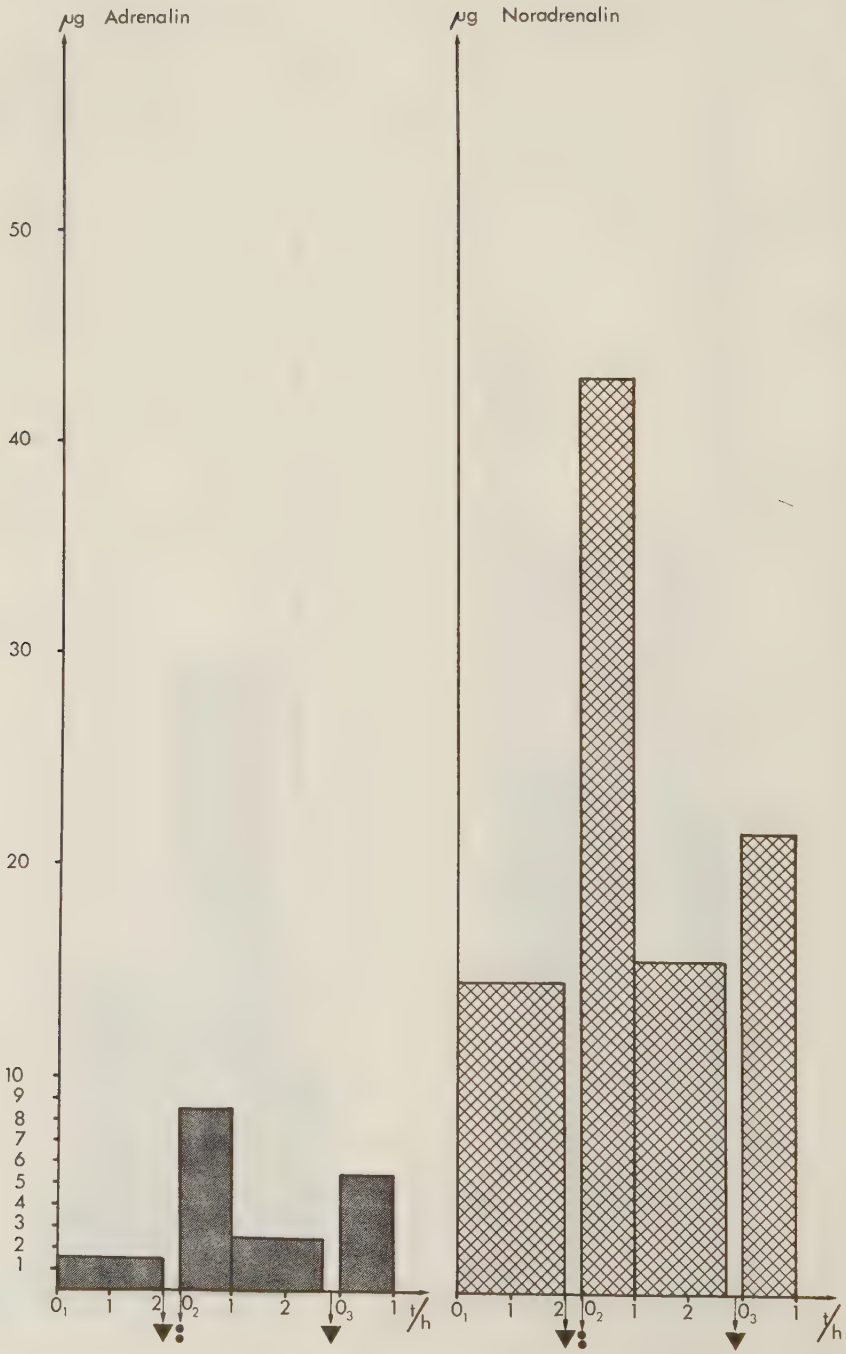
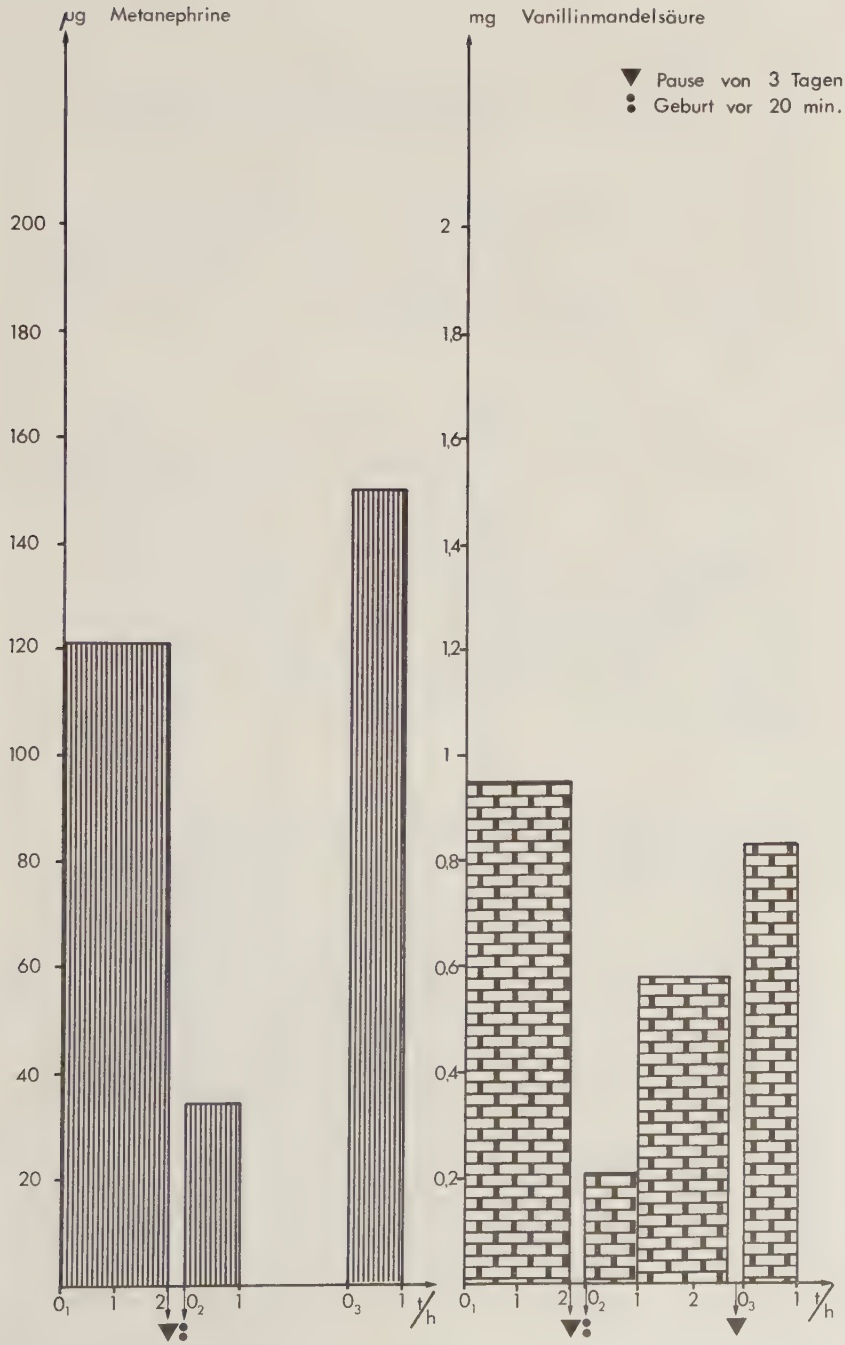

mg Vanillinmandelsäure
Kaiserschnitt
Pause von
2¼ Stunden
4
3
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
1
2
3
4
t/h

Abb. 22


µg Adrenalin
µg Noradrenalin
50
40
30
20
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0₁ 1 2 0₂ 1 2 0₃ 1 t/h
0₁ 1 2 0₂ 1 2 0₃ 1 t/h


µg Metanephrine
mg Vanillinmandelsäure
▼ Pause von 3 Tagen
• Geburt vor 20 min.
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
O1 1 2 O2 1 O3 1 t/h
O1 1 2 O2 1 2 O3 1 t/h

6. Diskussion

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die Geburt (Kaiserschnitt, Geburt mit Zughilfe, Spontangeburt) zu einem Anstieg der Werte von Adrenalin und Noradrenalin führt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß es während der Geburt zu einer Steigerung der Reaktion des sympatho-adrenalen Systems kommt.

Die Steigerung fällt jedoch individuell aus, so daß angenommen werden kann, die vegetative Reaktionslage während der Geburt ist von Tier zu Tier verschieden. Bezeichnend für diese Vermutung ist die Tatsache, daß die angegebenen Höchstwerte für Noradrenalin, Metanephrin und Vanillinsäure alle von einem Tier (Tier VI) stammen. Lediglich Adrenalin bewegt sich im "Normalbereich".

Umgekehrt kommen Tiere vor, bei denen sich die Werte der Catecholamine und deren Metaboliten im "unteren Bereich" bewegen. Die große Streuung der Einzelwerte und die relativ kleine Gruppengröße gestatten keine sinnvolle statistische Auswertung. Es kommt hinzu, daß Werte vor der Geburt häufig fehlen und so ein statistisch gesicherter Anstieg oft nicht erbracht werden kann. Dies hängt damit zusammen, daß es z.B. beim Kaiserschnitt nicht mehr möglich ist, Werte vor der Geburt zu ermitteln. Die Tiere befanden sich bereits längere Zeit in der Geburt, so daß sofort, nach dem Transport

in die Klinik, die Sectio durchgeführt werden mußte. Aus den genannten Gründen ist es besser, auf eine Einzelbeschreibung überzugehen.

Ein mathematischer Vergleich der Höchstwerte (vergl. Auswertung) unter den verschiedenen Gruppen (Kaiserschnitt, Geburt mit Zughilfe, Spontangeburt) scheitert an der Tatsache, daß verschieden lange Sammelperioden durchgeführt wurden. Je länger eine Sammelperiode ausfällt, desto mehr kommt es zu einer Nivellierung der Werte. Bei relativ kurzen Sammelperioden können extreme Steigerungen der Werte beobachtet werden. Es muß also eine Gewichtung von Höchstwerten entsprechend der Dauer vorgenommen werden. Eine Unterteilung der Sammelperioden in Einheiten von 10 Minuten würde einen Vergleich ermöglichen. Derartig kurze Intervalle erscheinen jedoch bei der Uringewinnung mit einem Blasenkatheter als nicht sinnvoll. Eine andere Möglichkeit des Bezugspunktes statt der Zeit wäre die Kreatininausscheidung.

Um einen Überblick über die Nierenfunktion während der Geburt zu bekommen, wurde das spezifische Gewicht des Harns ermittelt. Wie in der Auswertung der Ergebnisse ausgeführt, kommt es nicht in allen Fällen zu einem synchron verlaufenden Anstieg von Metanephrin, Vanillinmandelsäure , Adrenalin und Noradrenalin.

Dazu ist einmal zu bedenken (persönliche Mitteilung von Prof. Schiefelbein), daß die Enzymaktivitäten sehr stark von Individuum zu Individuum schwanken und so ein Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin nicht unbedingt einen sofortigen Anstieg von Metanephrin und Vanillinmandelsäure zur Folge haben muß.

Ähnlich braucht bei einer Erhöhung der Metanephrine nicht auch die Vanillinmandelsäure erhöht zu sein.

Zum anderen ist in der Mehrzahl der Fälle bei hohen Metanephrin- und Vanillinmandelsäurewerten ein Transport der Tiere vorausgegangen. Die hohen Werte können also als Ausdruck einer vorausgegangenen sympathoadrenalen Aktivität gedeutet werden (FORTH, 1977). Demnach müßte den hohen Metanephrin- und Vanillinmandelsäurewerten einige Tage nach der Geburt ebenfalls eine Belastung zugrunde liegen.

Die negativen Folgen beim sog. Adaptationssyndrom wurden bereits an anderer Stelle erwähnt. Gesteuert über den Hypothalamus führt Stress zu vermehrter Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen und stimuliert so die Nebennierenrinde, vor allem die Zona fasciculata. Die Ausschüttung von Glucocorticoiden (FREI, 1972) hat nicht nur einen hemmenden, sondern auch einen fördernden Einfluß auf die Abwehrsituation. Die Glucocorticoide greifen in den Zuckerstoffwechsel ein und fördern ins-

besondere die Gluconeogenese. Dabei begünstigt die vermehrte Neubildung von Zucker aus Eiweiß offenbar die Abwehrsituation. So ist bei der Geburt der Anstieg des Adrenalins unter dem Gesichtspunkt der positiven und negativen Beeinflußung der Abwehrsituation zu sehen.

Besondere Aufmerksamkeit findet der Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin während der Geburt im Zusammenhang mit der Oxytocinwirkung. Einerseits findet Oxytocin in Adrenalin seinen Gegenspieler während der Geburt (RÜSSE, 1968), andererseits kommt Noradrenalin die Rolle zu, die Erregbarkeit des Myometriums für Oxytocin und andere stimulatorische Substanzen zu steigern. (RÜSSE und MARSHALL, 1970).

Die Leistungssteigerung des sympatho-adrenalen Systems während der Geburt findet ihren Ausdruck in den ermittelten Ergebnissen. Ob dieser Anstieg einen Schluß auf die vegetative Reaktionslage während der Geburt erlaubt, ist fraglich. Um eine Einteilung in die von RÜSSE (1965) ermittelten Verlaufsformen der Normalgeburt, nämlich die vegetativ ausgeglichene, die parasympathicotone und die sympathicotone Geburt, geben zu können, wäre zusätzlich die Bestimmung der parasympathischen Reaktionslage erforderlich.

Die jedoch bei jedem Tier eintretende Leistungssteigerung des sympatho-adrenalen Systems während der Geburt, verifiziert durch den Anstieg der Catecholamine und deren Metaboliten im Harn, erlaubt den Schluß, daß auch das Rind, das im allgemeinen als träges und relativ indulentes Tier bekannt ist, die Geburt und deren Begleitumstände als Streß empfindet. Daß dabei die Empfindsamkeit der einzelnen Tiere innerhalb einer Vergleichsgruppe (z.B. Spontangeburten) beträchtlich variiert, liegt in der Natur der Sache und stellt ein fast erwartetes Ergebnis dar.

Der Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen (z.B. Spontangeburt mit Schnittentbindung) zeigt, daß höhere Werte an Adrenalin und Noradrenalin bei der Schnittentbindung vorliegen. Die Ursache hierfür könnte einerseits eine größere Belastung durch die Schnittentbindung im Vergleich zu einer Spontangeburt sein; andererseits ist zu berücksichtigen, daß Tiere mit Schnittentbindung während der Geburt aus dem heimischen Stall in eine fremde Umgebung transportiert wurden. Bei den klinikeigenen Tieren, die spontan kalbten, ist eine Adaptation an den Klinikbetrieb anzunehmen. Der Transportstreß und die Belastung der gerade bei Kaiserschnittieren unternommenen Laiengeburtshilfe finden oft ihren Ausdruck in den erhöhten Metabolitenwerten der Catecholamine.

Offen bleibt die Frage, inwieweit der Geburtsstreß Einfluß auf die weitere Entwicklung des Tieres nimmt. Unter dem Gesichtspunkt der positiven und negativen Beeinflussung der Abwehrsituation müssen Auswirkungen auf das Puerperium, auf die Fruchtbarkeit, auf die Milchleistung, evt. sogar auf das Lebensalter befürchtet werden.

7. Zusammenfassung

1. Bei 15 Rindern wurden während der Geburt (Spontangeburt, Geburt mit Zughilfe, Kaiserschnitt) quantitativ Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrin und Vanillinmandelsäure im Urin gemessen.

2. Bei allen Tieren konnte während oder kurz nach der Geburt ein Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin, nicht immer aber von Metanephrin und Vanillinmandelsäure beobachtet werden.

3. Im Verlauf der Geburt, sowie im Nachgeburtsstadium wird im Urin des Rindes Noradrenalin und Adrenalin durchschnittlich im Verhältnis 4,6 : 1 ausgeschieden. Im Austreibungsstadium verschiebt sich bei Spontantgeburt und Geburt mit Zughilfe das Verhältnis zugunsten von Noradrenalin, während bei Kaiserschnitt der Adrenalinanteil stärker zunimmt.

4. Die Bestimmung der Catecholamine und deren Metaboliten im Urin während der Geburt kann zur Beurteilung der Schwere des Geburtsstresses beitragen.

8. Summary

1. In 15 cows the quantity of adrenaline, noradrenaline and vanillyl mandelic acid in the urine during parturition (spontanious parturition, dystochia, sectio caesarea) was measured.

2. In all animals during or short after parturition an increase of adrenaline and noradrenalin but not always in metanephrine and vanillyl mandelic acid could be observed.

3. During parturition and also in the 3. stage of parturition noradrenalin and adrenalin is excreted in the urine of the cow normaly in the proportion of 4,6 : 1. In the 2. stage at spontanious deliveries and dystocias the proportion displaced in direction of noradrenalin but at Sectio caesarea an increased excretion of adrenalin occured.

4. The determination of the catecholamine and their metabolites in the urine during parturition can contribute to a critical examination of the degree of the stress of parturition.

9. Literaturverzeichnis

ACHESON, G., (1966): Second Symposium on Catechol - amines.
Pharmacol. Rev., Vol. 18, No. 1,
The Williams and Wilkens Company

ADAMSON, K., E. MÜLLER-HEUBACH und R.E. MAYERS (1971): Produktion of fetal asphyxia by administration of catecholamines to the mother.
Amer.J.Obst. Gynec., 109, 248-262

AHLQUIST, R.P. (1948): A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol., 153, 586-600

AHLQUIST, R.P. (1966): The adrenergic receptor.
J. Pharm. Sci., 55, 359

ALEXANDER, F. (1945): Pharmacological studies on the uterus.
J. Comp. Path. , 55, 140

ANTON, A.H., D.F. SAYRE (1964): A study of the factors affecting the aluminium oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines.
J. Pharmacol. exp. Ther., 138, 360-375

ANTON, A.H., D.F. SAYRE (1964): The distribution of dopamine and dopa in various animals and a method for their determination in diverse biological material.
J. Pharmacol. exp. Ther., 145, 326-336

ARTNER, J. (1960): Vegetative Ausgangslage und Zyklus.
Arch. Gynäk., 192, 379

ASDELL, S.A., J. DE ALBA und J.S. ROBERTS (1945): The levels of ovarian hormones required to induce heat and other reactions in the ovariectomized cow. J. Anim. Sci., 4, 277

BAKE, H.A. (1806): Leerbock der Verloskunde. Leyden
zitiert aus: NAAKTGEBOREN, C., BONTEKOE, E.H.M. (1976)

BARGMANN, W. (1977): Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen.
7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart

BERTLER, A., N.A. HILLARP, E. ROSENGREN, A. TORP (1959): Dopamine and chromaffin cells.
Acta physiol. scand., 47, 251-258

BERTLER, A., E. ROSENGREN (1959): Occurence and distribution of catecholamines in brain.
Acta physiol. scand., 47, 350-361

BLASCHKO, H. (1939): The specific action of l-dopa decarboxylase.
J. Physiol. (London), 96, 50-51

BLASCHKO, H., R.S. COMLINE, F.A. SCHNEIDER, M. SILVER, A.D. SMITH (1967): Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. Nature (London), 215, 58-59

BLASCHKO, H., E. MUSCHOLL (1972): Catecholamines. Handbook of Experimental Pharmacology XXXIII, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

BLOCH, S. und E.T. RIPPMANN (1968): Influence of various psychic traumas on pregnancy in the laboratory mouse. Z. Psychosom. Med., 14, 33-35

BONTEKOE, E.H.M., J.F. BLAEQUIERE, C. NAAKTGEBOREN, S.J. DIELEMANN und P.P.M. WILLEMS (1976): On the influence an mechnisms of action of emotional disturbances on uterine motility during pregnancy and parturition in the sheep and the rabbit. In Vorbereitung(zit.aus: NAAKTGEBOREN, BONTEKOE, 1976)

BLOOM, B.M. und J.M. GOLDMANN (1966): The nature of catecholamine - adenine mononucleotide interactions in adrenergic mechanisms. Adv. Drug Res.,3, 121

BÜLBRING,E.(1949): The methylation of noradrenaline by minced suprarenal tissue. Brit. J. Pharmacol., 4, 234-244

BÜLBRING, E., R. CASTEELS, H. KURIYAMA (1968): Membrane potential ion content in cat and guinea-pig myometrium and the response to adrenaline and noradrenaline.
Brit. J. Pharmacol. 34, 388-407

CARLSSON, A., N.A. HILLARP, B. WALDECK (1962): Mg^{2+}-ATP dependent storage mechanism in the amine granules of the adrenal medulla.
Med. exp. (Basel), 6, 47-53

CARSTEN, M.E. (1974): Prostaglandins and oxytocin: their effects on uterine smooth muscle.
Prostaglandins, 5, 33

CARTER, A.M.C., C. NAAKTGEBOREN, A.M. VAN-ZON-VAN WAGTENDONK (1971): Parturition in the rabbit: spontaneous uterine activity during late pregnancy, parturition and the post partum period and its relation to normal behaviour.
Euro. J. Obstet. Gynec., 2, 37-68

CHA, K.S., A. RUDZIK, J.W. MILLER (1965): A comparison of catecholamine concentrations of uteri from several species and the alterations which occur during pregnancy.
J. Pharmacol. exp. Ther., 148, 9-13

CHAN, W.Y. (1965): Mechanism of epinephrine inhibition of the milk ejecting response to oxitocin.
J. Pharmacol. exp. Therapeut., 147, 48

CLARK, A.J. (1933): Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects.
J. Physiol. (London), 80, 10-11

CLEGG, P.C. (1963): The effect of adrenergic blocking agents on the guinea-pig uterus in vitro and a study of the histology of the intrinsic myometrial nerves.
J. Physiol. (London), 169, 73

COUPLAND, R.E. (1965): The Natural History of the Chromaffin Cell.
London : Longmans

COUPLAND, R.E. (1971): Observations on the form and size distribution of chromaffine granules and on the identity of adrenalin and noradrenlin storing chromaffine cells in vertebrates and man.
Mem. Soc. Endocrin., 19, 611-635

CROSS, B.A. (1953): Sympathetico-adrenal inhibition of the neurohypophyseal milk-ejection mechanism.
J. Endocrin., 9, 7

CROSS, B.A. (1956): Hypothalamic control of contractile mechanism in reproduction.
III. Int. Congr. Anim. Reprod. Cambridge, 1956, Sect. I, 72

CSAPO, A. (1955): The mechanism of myometrial function and its disorders.
Mod. Trends Obstet. Gynec. Second Ser.,20, London

CSAPO, A.J., H.A. KURIYAMA (1963): Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension in the postpartum rat myometrium.
J. Physiol. London, 165, 575

CUPPS, P.T., S.A. ASDELL, (1944): Changes in the pysiology and pharmacology of the uterine muscles of the cow in relation to the estrous cycle.
J. Anim. Sci., 3, 351

DALE, H.H. (1906): On some physiol. actions of ergots.
J. Physiol. (London), 34, 163-206

DANIEL E.E., D.M. PATON, G.S. TAYLOR, B.J. HOGDSON (1970): Adrenergic receptors for catecholamine effects on tissue electrolytes.
Fed. Proc., 29, 1410-1425

DIPALMA, J.R. (1965): Drill's Pharmacology in Medicine.
Forth Edition, Mc Graw - Hill - Book Company

DÖCKE, F. (1962): Untersuchungen zur Uteruskontraktilität beim Rind.
Arch. exp. Vet.-Med., 16, 1205-1297

DÖCKE, F. (1975): Veterinärmedizinische Endokrinologie.
Bd. IV, 29,140-142, 401-402, G.Fischer Verlag, Stuttgart

EHRINGER und HORNYKIEWICZ (1960): Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.
Klin.Wschr., 38, 1236-1239

ELLENBERGER, W., H. BAUM (1974): Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere.
8. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

EUKER, J.S. und G.D. RIEGLE (1973): Effects of stress on pregnancy in the rat.
J. Reprod. Fert., 34, 343-346

EULER, U.S.v. (1951): The nature of adrenergic nerve mediators.
Pharmacol. Rev., 3, 247-277

EULER, U.S.v., F. LISHAJKO (1958): Catecholamine in the vascular wall.
Acta physiol. scand., 42, 333-341

EULER, U.S.v., F. LISHAJKO (1968): Effect of directly and indirectly acting sympathomimetic amines on adrenergic transmitter granules.
Acta physiol. scand., 73, 78-92

FALCK, B., N.A. HILLARP, A. TORP (1959): Some observations on the histology and histochemistry of the chromaffin cells probably storing dopamine.
J. Histochem. Cytochem., 7, 323-328

FALCK, B., C.H.R. OWMAN, E. ROSENGREN und N.O. SJÖBERG (1969a): Persisting high level of transmitter in uterine short adrenergic neurons following prolonged treatment with 17-ß-Oestradiol.
Acta Endocrin., 62, 77-81

FALCK, B., C.H.R. OWMAN, E. ROSENGREN, N.O. SJÖBERG (1969b): Reduction by progesterone of the estrogen - induced increase in transmitter level of the short adrenergic neurons innervating the uterus.
Endocrin. , 84, 958-959

FITZPATRICK, R.J. (1957): Uterine response to adrenaline in intact cows and sheep.
J. Compar. Pathol., 67, 223

FORTH, W. (1977): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
2. Aufl., Bibliographisches Institut Mannheim , Wien, Zürich

FRASER A.F. (1968): Parturition. In FRASER, A.F.: Reproductive behaviour in ungulates.
Academic Press, London

FREI, W. (1972): Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Veterinärmedizin.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

FRIEDMANN, D.D. (1974): Conflict behaviour in the parturitient.
4th Intern. Congr. Psychosom. Obst. Gyn.
Tel Aviv, Basel, Karger Verlag

FRIMMER, M. (1977): Pharmakologie und Toxikologie.
2. Aufl., Schattenauer Verlag, Stuttgart, New York

FURCHGOTT, R.F. (1967): The pharmacological differentiation of adrenergic receptors.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 139, 553-570 oder

FURCHGOTT, R.F. (19): The Classification of Adrenoceptors (Adrenergic Receptors). An Evaluation from the Standpoint of Receptor Theory in: Hrsg. BLSCHKO, MUSCHOLL, Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Band XXXIII, Catecholamines, 283-335
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

GOODALL,M.C. (1951): Studies of adrenalin and noradrenalin in mammalian heart and suprarenals.
Acta physiol. scand., 24 Supp. 85

GRAU, H., P. WALTER (1967): Grundriß der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

GUNN, J.A. (1944): The action of adrenaline and choline esters on the uterus of the sheep.
J. Physiol. (London), 103, 290-296

HARE,M.L.C. (1928): Tyramine oxidase.A new enzyme system in liver.
Biochem. J., 22, 968-979

HAUSCHILD, F. und D. MODERSOHN (1967): Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Oxytocinwirkung am Uterus.
Acta biol. med. german., 18, 725-732

HERMANSEN, K. (1961): The effect of adrenaline, noradrenaline, isoprenaline on guinea-pig uterus. Brit. J. Pharmacol., 16, 116-128

JUNG, H. (1957): Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins. Arch. Gynäk. , 190, 194

JUNG, H. (1959): Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskelzelle für die Erregung und Erregbarkeit. Bibl. gynec., 20, 52-63

JUNG, H. (1962): Die Uterusmotilität unter dem Einfluß der Placenta und ihrer Hormone. Arch. Gynaek., 192, 145

JUNG, H. (1965): Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation. Verlag Karger, Basel, New York

KARLSON, P. (1974): Lehrbuch der Biochemie. 9. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KIRSHNER, N. (1962): Uptake of catecholamines by a particulate fraction of adrenal medulla. J. biol. Chem., 237, 2311-2317

KROEGER, E. und J.M. MARSHALL (1971): Beta-adrenergic effects on rat uterus. Relation to c-AMP and Ca. The Pharmacologist, 13, 315

KRÖLLING, O., H. GRAU (1960): Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere.
10. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

KÜMMERLE, H., E. GARRETT, K.H. SPITZY (1973): Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. 2. Aufl., Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien

KURIYAMA, H. (1961): Recent studies on the electrophysiology of the uterus. Ciba Foundation Study Group No. 9 ed. by WOLSTENHOLME G.E.W., and CAMERON, M.P., in: "Progesterone and the Defense Mechanism of Pregnancy". 51-71, J. and A. Churchill, London

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN (1978): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
8. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart

LANDS, A.M., A.ARNOLD, J.P. MC AULIFF, F.P.LUDUENA, T.S. BROWN (1967a):Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature (London) 214, 597-598

LANDS, A.M., A.ARNOLD, J.P. MC AULIFF, F.P.LUDUENA, T.S. BROWN (1967b): Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. Life Sci. 6, 2241-2249

LEHMANN, H.D. (1978): Pharmakologie der Uterusmotorik. Der prakt. Tierarzt, 12,930-938

LEVIN, E.Y., B.LEVENBERG, S.KAUFMANN (1960): The enzymatic conversion of 3,4 dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. J.biol.Chem., 235, 2080-2086

LEVY, B., S. TOZZY (1963): The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus.
J. Pharmacol. exp. Ther., 142, 172

LISHAJKO,F. (1969): Release, reuptake and not uptake of dopamine, noradrenaline and adrenaline in isolated sheep adrenal medullary granules.
Acta physiol. scand.,76, 159-171

MANN, M. (1949): Symathin and the rat uterus.
J. Physiol. (London), 110, 11-14

MARSHALL, J.M. (1959): Effects of oestrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat.
Amer. J. Physiol., 197, 936

MARSHALL, J.M. (1968): Relation between the ionic environment and the action of drugs on the myometrium.
Fed.Proc., 27, No. 1, 115-119

MARSHALL, J.M. (1973): The Physiology of the Myometrium.
Reprinted from "The Uterus".
International Academy of Pathology, Monograph No. 14, 89-109. The Williams and Wilkens Co., Baltimore. Md.

MARSHALL, J.M. (1967): Comparative aspects of the pharmacology of smooth muscle. Fed. Proc., 26, 1104-1110

MARTIN, P.J., und H.O. SCHILD. (1965): The antagonism of disulphide by thiols. Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy, 25, 418

MAURICEAU,F.(1683):Tractaet van de Siektes der swangere Vrouwen an dergene die eerst gebaart hebben, dan wijsende de rechte en ware maniere om de vrouwen in hare natuurlijke baringen wel te helpen.
Uit het frans vertaald by Albert Magnus, Amsterdam.(zit.aus:NAAKTGEBOREN u. BONTEKOE (1976)

MC GEER,E.G., P.L.MC GEER (1962):Catecholamine content of spinal cord.
Canad. J. Biochem., 40, 1141-1151

MEYER, I.L., H.N. BOOTH, E.L. MC DONALD (1977): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th Ed.. The Iowa State University Press

MICHEL, G. (1972): Kompendium der Embryologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

MILLER, M.D. und J.M. MARSHALL (1965): Uterine response to nerve stimulation; relation to hormonal status and catecholamines.
Amer. J. Physiol., 209, 859-865

MIRONNEAU, J. (1976): Effects of oxytocin on ionic currents underlying rhythmic activity and contraction in uterine smooth muscle.
Pflügers Arch., 363, 113

MONNIER, M. (1963): Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems.
Band II, Hippokrates-Verlag, Stuttgart

MUSCHOLL , E., K.H. RAHN (1968): Adrenerge α - und ß-Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe.
Klin. Wschr., 46, Nr. 3, 113-119

MYKOTOWYCZ, R. (1960): Social behaviour of an experimental colony of wild rabbits Oryctolagus cuniculus. III Second breeding season.
CS, RO Wildlife research, 5,1

NAAKTGEBOREN, C. (1967): Felis catus - Geburt.
Encyclopaedia cinematographica E 1635, Begleitveröffentlichung 1969

NAAKTGEBOREN, C., und E.H. M. BONTEKOE (1976): Vergleichend - geburtskundliche Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen über psychomatische Störungen der Schwangerschaft und des Geburtsablaufes.
Z. Tierz. Züchtungsbiol., 93, 264-320

NAAKTGEBOREN, C., C.H. KRON, A.G. SCHOFF (1975): Über die Wehentätigkeit des Kaninchens. Eine elektrophysiologische Studie der Uterusaktivität und eine Theorie über die Auslösung des Geburtsbeginnes.
Z. Säugetierkunde, 40, 150-172

NAAKTGEBOREN, C., M. RIDDER (1975): De geboorte bij de Hond. 2. Aufl., Naardebm Strenghold. (zit.aus NAAKTGEBOREN und BONTEKOE (1976)

NAAKTGEBOREN, C. und E.J. SLIJPER (1970): Biologie der Geburt, Eine Einführung in die vergleichende Geburtskunde. Paul Parey Verlag, Hamburg, Berlin

NAAKTGEBOREN, C. und J.H. STEGMANN (1968): Over de spontane geboorte bij primipare ooien von het Texelse schaap. Tijdschrift Diergenees Kunde, 93, 745-756. (zit. aus NAAKTGEBOREN und BONTEKOE (1976)

NAAKTGEBOREN, C., G.C. VAN DER WEYDEN, P.J. KLOPPER, C.H. KRON, A.G. SCHOOF und M.A.M. TAVERNE (1973): Electrophysiological observations of uterine motility during the oestrus cycle in sheep. J. Reprod. Fert., 35, 511-518

NEWTON, N., D. FOSHEE und M. NEWTON (1966a): Parturient mice: effect of environment on labor. Science, 151, 1560-1561

NEWTON, N., D. FOSHEE, M. NEWTON (1966b): Experimental inhibition of labor through environmental disturbance. Obstet. Gynec., 27, 371-377

NOREISCH, W. (1973): Adrenozeptoren im Myometrium des Schweines.
Med. Vet. Diss., LMU-München

OWMAN, CH., N.M. SJÖBERG (1966): Adrenergic nerves in female genital tract of the rabbit. With remarks on cholinesterase - containing structures.
Z. Zellforsch., 74, 182-197

OWMAN, CH., E. ROSENGREN, N.O. SJÖBERG (1967): Adrenergic innervation of the human female reproductive organs. A historical and chemical investigation.
Obstet. and Gynec., 30, 763-773

OWMAN, C.H. (1975): Variations in the level of uterine norepinephrine during pregnancy in the guinea-pig.
Amer. J. Obstet. Gynec., 122, 961

OWMAN, C.H., E. ROSENGREN, N.O. SJÖBERG (1967): Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: A histochemical and chemical investigation.
Obstet. Gynec., 30, 763

ROBERTS, J.M., P.A. INSEL, R.D. GOLDFIEN, A. GOLDFIEN (1977): α -adrenoceptors but not ß-adrenoceptors increase in rabbit uterus with oestrogen.
Nature 270, 624

ROBISON, G.A., R.W. BUTSCHER, E.W. SUTHERLAND (1967): Adenyl cyclase as an adrenergic receptor.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703-723

ROBISON, G.A., R.W. BUTCHER, E.W. SUTHERLAND (1968): Cyclic AMP
Ann. Rev. Biochem., 37, 149-174

ROBSON, J.M., H.D. SCHILD (1938): Response of the cat uterus to the hormones of the posterior pituitary lobe.
J. Physiol. (London), 92, 1-8

ROSENBLUM, J. und A.A. STEIN (1964): A comparison of the response to l-spartein and oxytocin in isolated human uterine muscle.
J. Pharmacol. exp. Therap., 144, 138

ROSENGREN, E. und N.O. SJÖBERG (1967): The adrenergic nerve supply to the female reproductive tract of the cat.
Amer. J. Anat., 121, 271

ROSENGREN, E. und N.O. SJÖBERG (1968): Changes in the amount of adrenergic transmitter in the female genital tract of rabbit during pregnancy.
Acta physiol. scand., 72, 412

RÜSSE, M. (1965): Der Geburtsablauf beim Rind. Eine Betrachtung des funktionellen Geschehens bei der Normalgeburt.
Arch. Exp. Vet.-Med., 19, 3/65, 763-870

RÜSSE, M. (1968a): Zur vegetativen Regulation des Myometriums.
Z. Tierz. Züchtungsbiol., 84, 3/4, 307-318

RÜSSE, M. (1968b): Competitive actions of ß-blocking agents and oxytocin on the myometrium. III rd. International Congress of Endocrinology Mexico, D.F., 1968,
Reprinted from Excerpta Medica international Congress Series No. 157

RÜSSE, M. und J.M. MARSHALL (1970): Uterine response to adrenergic nerve stimulation in the guinea-pig.
Biol. Reprod., 3, 13-22

SALLER, R., TH. BERGER, E.M. ULMER, D. HELLENBRECHT (1979): Praktische Pharmakologie.
Schattenauer Verlag, Stuttgart, New York

SANDBERG, F., A.INGELMAN-SUNDBERG, L.LINDGREN, G.RYDEN (1958): In vitro studies of the motility of the human uterus.
J. Obstet. Gynec., 65, 965

SANO, I., T.GAMO, G.KAKIMOTO, K.TANIGUCHI, M.TAKESADA, K.NISHINUMANI (1959): Distribution of catechol compounds in human brain.
Biochem. biophys. Acta (Amst.),32, 586-587

SCHEUNERT, A., A.TRAUTMANN (1976):Lehrbuch der Veterinärphysiologie.
6. Aufl. Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

SCHILD, H.O. (1964): Calcium and the effects of drugs on depolarized smooth muscles.
Proc. 2nd. Intern. Pharmacol. Meeting, Prague, 6, 95

SCHMIDT, U. (1976): Die Adrenozeptoren in der Muskularis der Arteria uterina des Rindes.
Med. Vet. Diss., LMU-München

SEIFERLE, E. (1975): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Bd. IV Nervensystem, Endokrine, Drüsen, Sinnesorgane, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

SJÖBERG, N.O. (1967): The adrenergic transmitter of the female reproductive tract.
Acta physiol. scand., 70, Supp. 305, 1-32

SJÖBERG, N.O. (1968): Considerations on the cause of disapperance of the adrenergic transmitter in uterine nerves during pregnancy.
Acta physiol. scand., 72, 510-517

SODERBERG, P.M. (1953): Cat breeding and management.
Cassell Comp. Ltd., London

SOMMER, F. (1932): Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Uterusmuskulatur der Kuh.
Zbl. Gynäk., 56, 1817

STEINERT, L. (1973): Die Adrenozeptoren im Myometrium beim Rind.
Med. Vet. Diss., LMU-München

STJÄRNE, L., R.H.ROTH, F.LISHAJKO (1967): Noradrenalin formation from dopamin in isolated subcellular particles from bovine splenic nerve.
Biochem. Pharmacol., 16, 1729-1739

SUNDERMAN, F.W., P.D. CLEVELAND, N.C. LAW (1960): A method for the determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid - vanilmandelic acid.
Amer. J. Clin. Path., 34, 293-312

SUTHERLAND, E.W., I.OYE, R.W.BUTCHER (1965): The action of epinephrine and the role of the cyclase system in hormon action.
Recent. Progr.Hormone Res., 21, 623- 646

SUTHERLAND, E.W., T.W.Rall (1960):The relation of adenosine 3',5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormons.
Pharmacol. Rev., 12, 265

THIENES, C.H. (1928): A comparison of the actions of cocaine and epinephrine upon exised smooth muscles of different species.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 33, 21

TSAI, T.H. and W.W. FLEMIG (1964): The adrenergic receptors of the cat uterus.
J. Pharmacol. (London), 143, 268-272

UDENFRIED, S.(1966):Biosynthesis of the sympathetic neuro transmitter norepinephrine.
Harvey Lect., 60, 57-83

VANDEMARK, N.L. und R.L. HAYS, (1951): The effect of oxytocin, adrenalin, breeding technique and milking on uterine motility in the cow.
J. Anim. Sci., 10, 1083

WERNER, U. (1975): Verbesserte Trihydroxyindolmethode zur Bestimmung der Harncatecholamine.
Z. Klin. Chemie, Klin. Biochemie, 13 :8, 341-349

WEST,G.B.(1955): The comparative pharmacology of the suprarenal medulla.
Quart. Rev. Biol., 30, 116-137

WILLEMS, J.L. (1966): Adrenergic receptors in the oestradiol and allyl - oestradiol dominated rabbit uterus.
Arch. Int. Pharmacodyn., 161, 269-274

WILLEMS, J.L., DELAUNOIS, A.F. DE SCHAEPDRYVER (1965): Adrenergic receptors in the progesterone dominated rabbit uterus.
Arch. int. Pharmacodyn., 157, 243-250

WILLIAMS, L.T. und R.J. LEFKOWITZ (1977): Identifikation and regulation of alpha- and beta-adrenergic receptors.
Fed. Proc., 37, 123

ZIETSCHMANN, O., O. KRÖLLING (1955): Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere.
2. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

Literaturanhang zur Bestimmung der Catecholamine nach Firma BIO-RAD:

ANTON, A.H. and D.F. SAYRE (1962):
J. Pharmacol. Exper.Therap.,Baltimore, 138, 360

BEER, E., F.H. KING and M. PRINZMETAL (1973):
Ann. Surg. 106, 85

BREUER, H., D. HAMEL und H.L. KRÜSKEMPER (1975): Methoden der Hormonbestimmung.
Georg Thieme Verlag,Stuttgart

CROUT, J.R. (1961): Standard Methods of Clinical Chemistry.
Academic Press, New York, Vol. III, 62

DUTOIT, C.H. (1959): WADC Technical Report, 59-175,
Armed Services Technical Information Agency.
Arlington Hall, Virginia

ELMADJIAN, F., E.T. LAMSON, and R. NERI (1956):
J. Clin. Endocrin. Metab., 16, 216

ENGEL, A. and U.S. VON EULER (1950):
Lancet, 2, 387

VON EULER, U.S. and J. FLODIN (1955):
Acta Physiol. Scan., 33, Suppl. 188, 45

VON EULER, U.S. and J. FLODIN (1956):
Scand.J. Clin. Lab. Invest., 8, 288

FURCHGOTT, R.F. (1950):
J. Pharmacol. Exptl. Therap., 99, 1

FURCHGOTT, R.F. and S. DHADRAKOM (1953):
J. Pharmaco. Exptl. Therap., 108, 129

MABRY, C.CH. and P.W. WARTH (1969):
Amer. J. Clin. Path., 52, 57

MERRILS, R.J. (1962):
Nature (London), 193, 988

NATELSON, S., J.K. LUGOVOY and J.B. PINCUS (1949):
Arch. Biochem., 23, 157

ROUTH, J.J. et al. (1971)
Clin. Chem., 17, 867

SANDHU, R.S. and R.M. FREED (1968):
Clin. Chem ., 14, 824-825

SOBEL, C. and J.H. HENRY (1957):
Amer. J. Clin. Path., 27, 240

UNDENFRIED, S. (1964): Fluorescence Assay in Biology and Medicine, Academic Press, New York

WEIL-MAHLERBE, H. (1971): Methods of Biochemical Analyis. Interscience Publishers, New York

WERLE, R. (1955): Polypeptides which stimulate plain muscle.pp 20-27. J.H. Gaddum, editor E.& S. Sivingstone, Edinburgh and London

WISSER, H. (1970):
Z.Klin.Chem.u.Klin.Biochem. 8, 637-648

WURTMANN, R.J. (1966): Catecholamines
Little Brown & Co., Boston

Für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
möchte ich Herrn Professor Dr. M.W. Rüsse
sehr herzlich danken

L E B E N S L A U F

Am 16. Januar 1954 wurde ich, Robert Fitz, als Sohn des Kraftfahrers Robert Fitz und seiner Ehefrau Barbara, geb. Wiedenmann, in Augsburg geboren.

Von 1960 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Täfertingen. Dann trat ich in die Staatliche Realschule für Knaben in Augsburg ein und bestand 1970 die mittlere Reife. Anschließend wechselte ich auf das Peutinger-Gymnasium in Augsburg, um dorteine sog. Übertrittsklasse zu besuchen. Die Oberstufe absolvierte ich dann am Holbein-Gymnasium in Augsburg, wo ich 1974 mein Abitur ablegte.

Von 1974 bis 1975 studierte ich 2 Semester Agrarwissenschaften an der TU München in Weihenstephan und schloß mit dem Vordiplom ab. Im Wintersemester 1975/76 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Staatsexamen bestand ich im Herbst 1980.

Die Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation wurden in der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M.W. Rüsse im Sommer 1979 begonnen und im November 1980 abgeschlossen.